

ISSN 2077-8333 (print)  
ISSN 2311-4088 (online)

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2021 Том 13 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol. 13 №1

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта [www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su). Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis7.ru](mailto:info@irbis7.ru).



# Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Прокудин М.Ю.,  
Владовская М.Д., Кулагин А.Д.

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург  
197022, Россия)**

**Для контактов:** Скиба Ярослав Богданович, e-mail: [yaver-99@mail.ru](mailto:yaver-99@mail.ru)

## РЕЗЮМЕ

Одним из осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов онкогематологического профиля являются остро возникшие симптоматические эпилептические приступы. Этиологические факторы, приводящие к развитию данного осложнения, отличаются от таковых в общей популяции, при этом значимость каждого из них различна в зависимости от сроков после трансплантации. В статье проанализированы данные литературы, посвященной роли лекарственных препаратов, метаболических нарушений и инфекционных осложнений, а также структурной патологии вещества головного мозга в развитии симптоматических эпилептических приступов у больных онкогематологического профиля. Рассмотрены их клинические особенности и возможное прогностическое значение их развития у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилептический приступ, лейкоз, трансплантация, гемопоэтические стволовые клетки, бусульфан, онкологические заболевания, аллогенная трансплантация.

**Статья поступила:** 05.11.2020 г.; **в доработанном виде:** 20.12.2020 г.; **принята к печати:** 19.01.2021 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Прокудин М.Ю., Владовская М.Д., Кулагин А.Д. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (1): 65–82. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049>

## Acute symptomatic seizures during haematopoietic stem cell transplantation

Skiba Ya.B., Polushin A.Yu., Prokudin M.Yu., Vladovskaya M.D., Kulagin A.D.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg 197022, Russia)

**Corresponding author:** Yaroslav B. Skiba, e-mail: [yaver-99@mail.ru](mailto:yaver-99@mail.ru)

**SUMMARY**

Acute symptomatic epileptic seizures are one of the complications of hematopoietic stem cell transplantation. The etiological factors leading to the development of this complication differ from those in the general population, while the significance of each of them is different depending on the time after transplantation. We analyze the literature data on the role of drugs, metabolic disorders and infectious complications, as well as the structural pathology of the brain substance in the development of acute symptomatic seizures in patients with oncohematological pathology. We also consider the clinical features of symptomatic epileptic seizures and the possible prognostic significance of their development in patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation.

**KEYWORDS**

Epileptic seizure, leukemia, transplantation, hematopoietic stem cells, busulfan, cancer, allogeneic transplantation.

**Received:** 05.11.2020; **in the revised form:** 20.12.2020; **accepted:** 19.01.2021

**Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

**Contribution of authors**

All authors contributed equally to this article.

**For citation**

Skiba Ya.B., Polushin A.Yu., Prokudin M.Yu., Vladovskaya M.D., Kulagin A.D. Acute symptomatic seizures during haematopoietic stem cell transplantation. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (1): 65–82 (in Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049>

**Введение / Introduction**

В настоящее время трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является важной частью целого ряда современных протоколов терапии злокачественных (острые лейкозы, миелодиспластический синдром) и незлокачественных (например, апластическая анемия) заболеваний системы крови, а также ряда аутоиммунных патологий, солидных опухолей и наследственных заболеваний у детей и подростков [1, 2]. Наряду с внедрением в клиническую практику новых высокоэффективных схем полихимиотерапии применение ТГСК позволило значительно повысить выживаемость пациентов практически при всех формах лейкозов [3–5]. Неврологические осложнения при проведении ТГСК могут влиять на выживаемость и препятствовать полноценной реализации протокола терапии [6]. Все это относится и к остро возникшим симптоматическим эпилептическим приступам (ОВСЭП) как к одному из вариантов неврологических осложнений ТГСК [7].

В настоящее время в результате снижения интенсивности режимов кондиционирования и расширения спектра используемых методов иммунотерапии у пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями спектр осложнений, затрагивающих нервную систему и частота их возникновения в значительной степени изменились [8]. Поэтому целесообразно провести анализ имеющихся данных относительно частоты развития, особенностей этиологии, клинической картины и прогностического значения ОВСЭП у больных онкогематологического профиля.

**Цель** – сбор, анализ и обсуждение научных данных, посвященных вопросам этиологии, семиотики и прогностического значения ОВСЭП у пациентов при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

### **Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Общие положения / Hematopoietic stem cell transplantation. Main principles**

ТГСК – это радикальный метод лечения гематологических (злокачественных и незлокачественных), некоторых онкологических, иммунологических и врожденных заболеваний. ТГСК может выполняться с использованием костного мозга или периферических гемопоэтических стволовых клеток от донора (аллогенная ТГСК) либо собственных пациента (аутологичная ТГСК). В свою очередь, донором для аллогенной ТГСК может быть однояйцевый близнец (сингенная ТГСК), родной полностью совместимый сиблинг (родственная ТГСК), гаплоидентичный родственник (гаплоидентичная ТГСК), полностью или частично совместимый неродственный донор (неродственная ТГСК).

После выбора донора и подготовки пациента к ТГСК проводится режим кондиционирования – полихимиотерапия с возможным использованием моноклональных антител, таргетных препаратов. Существуют режимы кондиционирования с использованием лучевой терапии (тотальное облучение тела). Целью режима кондиционирования является миелоабляция (различной степени) и иммуноабляция. При аллогенной ТГСК

проводится профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) ингибиторами кальциневрина, ингибиторами mTOR, химиопрепаратами (посттрансплантационный циклофосфамид) и поликлональными и моноклональными антителами.

Ожидаемыми эффектами ТГСК являются эрадикация остаточных опухолевых клеток высокими дозами химиопрепаратов, терапевтический феномен «трансплантат против опухоли» (за счет аллогенного иммунологического контроля над субстратом опухоли), приживление трансплантата и восстановление в организме реципиента донорского кроветворения. Точкой отсчета времени при ТГСК является День 0 – дата трансфузии трансплантата. Восстановление кроветворения, как правило, происходит в сроки до Д +30.

Ранний посттрансплантационный период (до Д +100) может сопровождаться развитием острой реакции «трансплантат против хозяина», токсических, инфекционных и других осложнений. В позднем трансплантационном периоде (после Д +100) иммунологический конфликт может продолжаться в виде хронической реакции «трансплантат против хозяина» с повреждением органов (кожи, слизистых, печени, легких, суставов и др.), часто с повышением риска инфекционных осложнений.

### Этиологические факторы ОВСЭП / Etiological factors of acute symptomatic seizures

Частота развития ОВСЭП после ТГСК достигает 6,9–11,7% в зависимости от выборки, при этом ОВСЭП наблюдаются значительно чаще (52,6–75,0%) на фоне других неврологических осложнений [9]. У больных онкогематологического профиля ОВСЭП могут иметь определенные клинические особенности и переменное прогностическое значение, при этом они могут возникать как до проведения ТГСК, так и в посттрансплантационном периоде. Профиль этиологических факторов, приводящих к развитию ОВСЭП в данной когорте пациентов, отличается от такового в общей популяции. В целом этот профиль имеет одну главную особенность: в перечне факторов риска приступов фактически отсутствуют фебрильные судороги, являющиеся причиной развития ОВСЭП более чем в 1/3 всех случаев в общей популяции [10]. У когорты больных онкогематологического профиля этиологические факторы развития ОВСЭП следующие (рис. 1):

- лекарственные препараты (иммуносупрессанты, противомикробные препараты, диметилсульфоксид);
- метаболические нарушения;
- структурное повреждение вещества головного мозга (ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние, синдром обратимой вазоконстрикции в бассейне задней циркуляции и др.);
- инфекционные осложнения (менингит, энцефалит, системная инфекция);
- специфическое поражение центральной нервной

системы (ЦНС) при лейкозах и других опухолевых заболеваниях, в том числе в варианте экстрамедуллярного рецидива после ТГСК.

Данный перечень может быть дополнен воздействием радиационного облучения (применение тотального или частичного облучения в рамках кондиционирования). Перечисленные этиологические факторы развития ОВСЭП являются основными и на предтрансплантационном этапе, различаясь по своей значимости в группах пациентов, получавших полихимиотерапию и не получавших такого лечения. Также можно утверждать, что значимость каждого из представленных факторов различна в зависимости от времени после проведения ТГСК.

### Лекарственные препараты / Medicinal drugs

Лекарственно-индуцированные эпилептические приступы составляют не более 6% среди всех случаев развития ОВСЭП в общей популяции [11]. Среди причин эпилептического статуса токсическое воздействие лекарственных препаратов также далеко не на первом месте (менее чем 5% случаев) [12]. Между тем в когорте пациентов с ТГСК значимость данного фактора в провокации приступов существенно выше (8–41,8%) [7, 9], особенно у детей (39%) [13]. У больных, которым выполняется ТГСК, целый ряд препаратов могут провоцировать ОВСЭП (табл. 1).

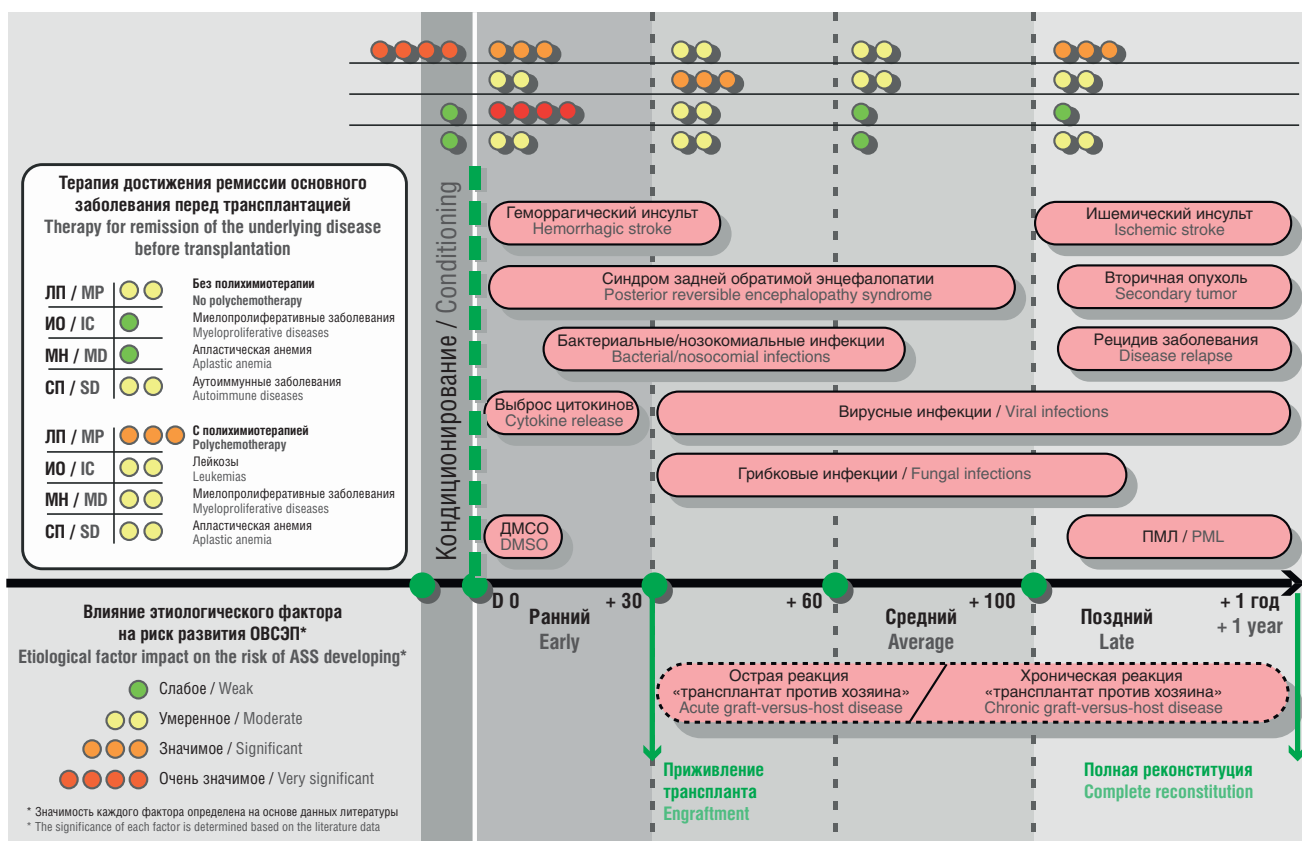
Анализ частоты развития ОВСЭП в зависимости от конкретного препарата затруднен ввиду различий в определениях самого термина. В инструкциях к препаратам зачастую используются не совсем конкретные термины, например «судороги» и «судорожные приступы», которые по своей трактовке могут отличаться от определения ОВСЭП, сформулированного Международной противосудорожной лигой [47], а также от определения, указанного в Общей терминологии критериев нежелательных реакций (англ. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE 5.0) [48].

#### Цитостатические и иммуносупрессивные препараты

Бусульфан может рассматриваться как один из основных препаратов, способных провоцировать ОВСЭП. По результатам ретроспективных регистровых исследований, частота развития ОВСЭП на фоне его применения составляет 1,3–6,7% при профилактическом назначении антиэпилептических препаратов (АЭП) на период введения бусульфана [14, 15]. Помимо бусульфана, ряд других цитостатических средств, в том числе вводимых интратекально, могут приводить к развитию ОВСЭП (например, метотрексат).

Частота развития ОВСЭП при терапии ингибиторами кальциневрина (такролимус, циклоспорин А) по разным сообщениям составляет 5–11% [49, 50]. В ряде исследований было показано, что возможным механизмом развития эпилептических приступов при терапии циклоспорином является способность данного препарата снижать концентрацию гамма-





**Рисунок 1.** Этиологические факторы развития остро возникших симптоматических эпилептических приступов.  
ЛП – лекарственные препараты; ИО – инфекционные осложнения; МН – метаболические нарушения; СП – структурное повреждение вещества головного мозга; ОСВЭП – остро возникшие симптоматические эпилептические приступы; ДМСО – диметилсульфоксид; ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; D 0 – день непосредственной трансплантации стволовых клеток (инфузии трансплантата)

**Figure 1.** Etiological factors in developing acute symptomatic epileptic seizures.

MP – medicinal preparation; IC – infectious complications; MD – metabolic disorders; SD – structural damage of brain substance; ASS – acute symptomatic epileptic seizures; DMSO – dimethyl sulfoxide; PML – progressive multifocal leukoencephalopathy; D 0 – day of the procedure of hematopoietic stem cell transplantation

аминомасляной кислоты (ГАМК) в нейронах, понижать активность ГАМК-эргических нейронов и снижать способность рецепторов к связыванию молекул ГАМК [51, 52]. Такие фармакологические механизмы могут способствовать развитию ОВСЭП [53]. Также в качестве возможных проконвульсивных механизмов циклоспорина можно рассматривать понижение концентрации N-ацетиласпартата [51], электролитные нарушения и повреждение микроглии [54]. Эпилептические приступы описаны и как побочный эффект другого препарата из группы ингибиторов кальциневрина – такролимуса, при этом возможный механизм развития ОВСЭП на фоне терапии данным препаратом отличен от такового у циклоспорина. С учетом наличия в ткани мозга циклофилина, кальмодулина и такролимус-связывающего белка именно прямое воздействие такролимуса через кальциневрин может запускать каскад необратимых изменений мозгового вещества с формированием эпилептогенного субстрата [32, 55].

Диметилсульфоксид, являясь важным компонентом криоконсервирования стволовых клеток, также может стать причиной ОВСЭП [24, 25]. К сожалению, когортных исследований, посвященных связи диметилсульфоксида с эпилептическими приступами, нет, а в литературе представлены лишь отдельные наблюдения. Например, в публикации O. Nequet et al. (2002 г.) развитие серии генерализованных тонико-клонических приступов отмечалось спустя 10 мин после начала инфузии стволовых клеток; при выполнении электроэнцефалографии через 3 ч после купирования приступов выявлялись диффузные разряды комплексов «острая волна – медленная волна» [26]. Одним из возможных механизмов развития эпилептических приступов при введении диметилсульфоксида является образование сульфитов, которые обладают резко негативным влиянием на функции митохондрий [56]. Несмотря на то что данный агент, являющийся ключевым во всей криобиологии и технологии консервации клеток в целом, считается

весьма безопасным в применении, в литературе описаны и другие неврологические осложнения, связанные с его использованием. Так, в работе A.S. Chen-Plotkin et al. ишемический инсульт и инфаркт миокарда могли произойти вследствие продолжительного и резко развившегося вазоспазма [57]. В целом малое количество наблюдений нейротоксических проявлений на фоне введения диметилсульфоксида связано с дозозависимостью развития реакций на введение данного препарата (в настоящее время, как правило, используется меньшая концентрация диметилсульфоксида, чем ранее) [58]. Имеющиеся данные дают основание полагать, что в первые часы от момента введения препарата (преимущественно во время введения) можно ожидать развития ОВСЭП, связанного с применением диметилсульфоксида, а также рассматривать возможность развития сопутствующего ишемического повреждения вещества головного мозга вследствие вазоконстрикции как самостоятельной причины последующих ОВСЭП.

## Противомикробные препараты

Целый ряд антибактериальных препаратов обладает нейротоксичностью и может вызывать эпилептические приступы. Поскольку антибактериальная, противовирусная и противогрибковая терапия назначается всем пациентам, перенесшим ТГСК, либо для первичной противомикробной профилактики, либо с целью лечения осложнений трансплантации (например, фебрильной нейтропении) [59], учет возможности появления эпилептических приступов как осложнения такой терапии необходим при определении вероятных причин развития пароксизмальных состояний. В литературе описаны линезолид-индуцированные эпилептические приступы [39] и эпилептический статус на фоне применения данного препарата [60]. Есть данные об эпилептическом статусе при внутривенном применении цефалоспоринов, при этом риск развития такого побочного эффекта особенно высок у пациентов с нарушением функции почек [61]. Различные типы эпилептических припадков (включая миоклонии) описаны при использовании препаратов пенициллинового ряда [62]. Для некоторых из них отсутствует подтверждение прямого нейротоксического эффекта, однако их применение может сопровождаться развитием эпилептических приступов за счет метаболических нарушений, например выраженной гипогликемии на фоне терапии ко-тримаксозолом [38].

Метаанализ, проведенный J. Cannon et al. (2014 г.), показал, что использование карбапенемов ассоциировано с повышением риска развития эпилептических приступов на 87% (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,35–2,59;  $p=0,031$ ;  $I^2=30,8\%$ ) в сравнении с применением антибиотиков других классов (в абсолютном значении 2 случая на 1000 пациентов) [37]. Наибольший риск развития эпилептических приступов отмечен при ис-

пользовании имипенема (ОШ 3,50; 95% ДИ 2,23–5,49;  $p=0,01$ ), однако эти данные необходимо интерпретировать через прямое сравнение имипенема с другими карбапенемами. Действительно, имипенем в сравнении с меропенемом ассоциирован со статистически незначимым повышением риска эпилептических приступов (ОШ 1,48; 95% ДИ 0,54–4,04;  $p=0,92$ ;  $I^2=0,0\%$ ) [37].

Противогрибковые препараты также в ряде наблюдений были ассоциированы с развитием острых и симптоматических эпилептических приступов [46]. Подтверждением необходимости учитывать антибиотиков как фактор риска служат результаты исследования, в котором интраоперационное применение антибиотиков при краниотомии в виде ирригации цефазолина было строго ассоциировано с развитием эпилептических приступов [63].

Таким образом, весьма широкий спектр групп препаратов, применяемых у пациентов на дотрансплантационном этапе и в различные временные сроки в посттрансплантационном периоде, может приводить к развитию ОВСЭП. Следует добавить, что дополнительным фактором риска являются и межлекарственные взаимодействия как между химиотерапевтическими препаратами, так и между ними и средствами сопроводительной терапии. Повышение риска развития ОВСЭП в этих ситуациях может быть обусловлено не только увеличением концентрации самих препаратов, но и ростом числа случаев развития осложнений от проводимой терапии. Например, включение в схему проводимого лечения фенитоина может приводить к более частому развитию почечной недостаточности, требующей диализа (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,28–0,71;  $p<0,001$ ), в сравнении с применением иных антиконвульсантов (например, левитирацетама) [64].

## Метаболические нарушения / Metabolic disorders

Метаболические нарушения, в частности нарушение водно-солевого баланса организма, представляют хорошо известную проблему у пациентов онкогематологического профиля, однако не находятся в фокусе систематического научного анализа [65]. Электролитные нарушения являются причиной не более чем 8% всех ОВСЭП в общей популяции [13], при этом в группе больных, перенесших ТГСК, значимость данного этиологического фактора приступов возрастает, достигая 13,9% [7].

Роль электролитных нарушений в развитии эпилептических приступов и эпилептогенезе достаточно хорошо изучена и заключается в нарушении синаптического (тормозного/возбуждающего) взаимодействия между нейронами [66]. Для пациентов онкогематологического профиля характерны разнообразные варианты электролитных нарушений, которые могут быть обусловлены самим онкологическим процессом, инфильтрацией органов опухолевыми клетками, гибелью опухолевых клеток, побочными

**Таблица 1.** Лекарственные препараты, применяемые при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, которые потенциально могут вызывать остро возникшие симптоматические эпилептические приступы (ОСВЭП)

**Table 1.** Drugs used during hematopoietic stem cell transplantation that can potentially provoke acute symptomatic seizures (ASS)

| Группа препаратов /<br>Group of drugs     | Препарат / Drug  | Частота ОСВЭП* согласно инструкции** /<br>Rate of ASS*, according to instruction** | Частота ОСВЭП по данным литературы /<br>Published ASS rate   | Источник /<br>Reference |
|---|--|--|--|-------------------------|
| Химиопрепараты /<br>Chemotherapy drugs    | <i>Препараты режима кондиционирования / Preparations of the conditioning mode</i>  |  |  |                         |
|   | Бендамустин / Bendamustine   | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                              | Нет данных / No data   | –                       |
|   | Бусульфан / Busulfan   | Редко (при использовании высоких доз) /<br>Rare (when using high doses)            | 1,3–6,7%   | [14, 15]                |
|   | Кармустин / Carmustine   | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                              | 9–38% (отдельные клинические ситуации)*** /<br>(specific clinical situations)***   | [16]                    |
|   | Мелфалан / Melphalan   | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                              | 3,1% (в комбинации с терапией бортезомибом) /<br>(in combination with bortezomib therapy)  | [17]                    |
|   | Препараты платины / Platinum<br>preparations   | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                              | Отдельные клинические наблюдения / Specific clinical cases   | [18]                    |
|   | Тиофосфамид / Thiophosphamide  | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                              | Отдельные клинические наблюдения (совместное применение с карбоплатином) / Specific clinical cases (co-administration with carboplatin)  | [19]                    |
|   | Флударабин / Fludarabine   | Редко / Rare   | 0,5%   | [20]                    |
|   | Циклофосфамид / Cyclophosphamide   | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                              | Отдельные клинические наблюдения / Specific clinical cases   | [21, 22]                |
|   | Цитабин (высокие дозы) /<br>Cytarabine (high doses)  | Редко / Rare   | Отдельные клинические наблюдения / Specific clinical cases   | [23]                    |
| Криопротектор /<br>Cryoprotector          | Этопозид / Etoposide   | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                              | Отдельные клинические наблюдения / Specific clinical cases   | [18]                    |
|   | <i>Препараты, сопровождающие инфузию гемопоэтических стволовых клеток / Drugs accompanying the hematopoietic stem cells infusion</i>                         |  |  |                         |
|   | Диметил-сульфоксид / Dimethyl<br>sulfoxide   | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                              | Отдельные клинические наблюдения / Specific clinical cases   | [24–26]                 |
|   | <i>Препараты для профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина» / Drugs for the prevention and treatment of the graft-versus-host reaction</i> |  |  |                         |
|   | Метотрексат / Methotrexate   | Редко / Rare   | 0,2%, отдельные клинические наблюдения / specific clinical cases   | [27, 28]                |
|   | Микофенолата мофетил /<br>Mycophenolate mofetil  | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                              | Отдельные клинические наблюдения (в том числе при<br>совместном применении с циклоспорином) / Specific clinical<br>cases (including when combined with cyclosporine)   | [29, 30]                |
|   | Руксолитиниб / Ruxolitinib   | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                              | Нет данных / No data   | –                       |
|   | Сиrolimus / Sirolimus  | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                              | Нет данных (проводятся проспективные рандомизированные<br>исследования по оценке антиэпилептического эффекта<br>данного препарата) / No data (prospective randomized trials are<br>being conducted to evaluate the antiepileptic effect of the drug) | [31]                    |
|   | Такролимус / Tacrolimus  | Часто / Frequent   | 9,1–14,8%  | [32, 33]                |
|   | Циклоспорин А / Cyclosporine A   | Редко / Rare   | Большое количество клинических наблюдений / A large<br>number of clinical cases  | [34]                    |
| Иммуносупрессанты /<br>Immunosuppressants | Эверолимус / Everolimus  | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                              | Нет данных (проводятся проспективные рандомизированные<br>исследования по оценке антиэпилептического эффекта<br>данного препарата) / No data (prospective randomized trials are<br>being conducted to evaluate the antiepileptic effect of the drug) | [35]                    |
|   | Этанерцепт / Etanercept  | Редко / Rare   | Отдельные клинические наблюдения / Specific clinical cases   | [36]                    |

**Таблица 1 (продолжение).** Лекарственные препараты, применяемые при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, которые потенциально могут вызывать остро возникшие симптоматические эпилептические приступы (ОСВЭП)

**Table 1 (continuation).** Drugs used during hematopoietic stem cell transplantation that can potentially provoke acute symptomatic seizures (ASS)

| Препараты для профилактики и лечения инфекционных осложнений / Drugs for the prevention and treatment of infectious complications |   |   |   |
|---|---|---|---|
| Антибактериальные препараты**** / Antibacterial drugs****   | Амикацин / Amikacin                           | Редко / Rare  | Нет данных / No data  |
|   | Ванкомицин / Vancomycin                       | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                               | Нет данных / No data  |
|   | Имипенем / Imipenem                           | Редко / Rare  | 0,4% [37]   |
|   | Колистин / Colistin                           | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                               | Нет данных / No data  |
|   | Ко-тримаксозол / Co-trimoxazol                | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                               | Отдельные клинические наблюдения / Specific clinical cases [38]   |
|   | Линезолид / Linezolid                         | Нечасто / Not frequent  | Отдельные клинические наблюдения / Specific clinical cases [39]   |
|   | Меропенем / Meropenem                         | Отдельные клинические сообщения / Specific clinical reports                         | 0,7% [37]   |
|   | Пенициллиновый ряд антибиотиков / Penicillins | Редко либо не указано как побочный эффект / Rare, or not indicated as a side effect | Серии клинических наблюдений / Series of clinical cases [40]  |
|   | Тигециклин / Tigecycline                      | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                               | Нет данных / No data  |
|   | Цефалоспорины / Cephalosporins                | Редко / Rare  | Серии клинических наблюдений / Series of clinical cases [41, 42]  |
| Противовирусные препараты**** / Antiviral drugs****   | Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin                | Редко / Rare  | Отдельные клинические наблюдения / Specific clinical cases [43]   |
|   | Ацикловир / Acyclovir                         | Очень редко / Very rare   | Нет данных / No data  |
|   | Валганцикловир / Valganciclovir               | Очень редко / Very rare   | Нет данных / No data  |
|   | Ганцикловир / Ganciclovir                     | Очень редко / Very rare   | Отдельные клинические наблюдения / Specific clinical cases [44]   |
|   | Цидофовир / Cidofovir                         | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                               | Нет данных / No data  |
|   | Амфотерицин В / Amphotericin B                | Редко / Rare  | Нет данных / No data  |
| Противогрибковые препараты**** / Antifungal drugs****   | Анидулафунгин / Anidulafungin                 | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                               | Нет данных / No data  |
|   | Вориконазол / Voriconazole                    | Редко / Rare  | Нет данных / No data  |
|   | Итраконазол / Intracozazole                   | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                               | Отдельные клинические наблюдения (в комбинации с винкристином) / Specific clinical cases (in combination with vincristine) [45] |
|   | Каспофунгин / Caspofungin                     | Не указан побочный эффект / Side effect not specified                               | Нет данных / No data  |
|   | Позаконазол / Posaconazole                    | Редко / Rare  | Отдельные клинические наблюдения (в комбинации с винкристином) / Specific clinical cases (in combination with vincristine) [46] |

**Примечание.** \* Учитывались определения из инструкций к препаратам: «эпилептический приступ», «судорожный приступ», «судороги». \*\* Частота побочного эффекта: очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10), нечасто (от >1/1000 до <1/100), редко (от >1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000). \*\*\* В раннем послеоперационном периоде после проведения хирургического лечения глиом с последующей имплантацией резектатуры с кармустинном. \*\*\*\* Указаны препараты и группы препаратов, применяемые для профилактики и лечения инфекционных осложнений по внутрисосудистому протоколу НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург).

Note. \* The definitions from the drug instructions were taken into account: "epileptic seizure", "convulsive seizure", "convulsions". \*\* Frequency of side effect: very often (>1/10), often (from >1/100 to <1/10), infrequently (from >1/1000 to <1/100), rarely (from >1/10000 to <1/1000), very rarely (<1/10000). \*\*\* In the early postoperative period after surgical treatment of gliomas followed by implantation of carmustine reservoir. \*\*\*\* Indicates drugs and groups of drugs used for the prevention and treatment of infectious complications according to the in-hospital protocol at the Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation (St. Petersburg).



эффектами лечения [67], а также наблюдаться в структуре genesis syndrome (повышенное потребление донорскими клетками трансплантата калия и фосфора в период активного восстановления кроветворения) [68]. При этом конкретные варианты развития электролитных нарушений (в частности, гипонатриемия) могут быть обусловлены относительно редкими состояниями, например развитием синдрома «сольтеряющей почки» [69]. Пациенты, перенесшие ТГСК, могут иметь дополнительные риски развития электролитных нарушений в сравнении с больными онкогематологического профиля, не подвергавшимися данной операции. Так, в исследовании D. Philibert et al. (2008 г.) среди пациентов после аутологичной ТГСК гипокалиемия наблюдалась в 81% случаев, а гипомагниемия – в 67% случаев, при этом электролитные нарушения появлялись через  $11,6 \pm 0,6$  сут после трансплантации [70].

Наиболее часто встречающиеся варианты электролитных нарушений, при которых отмечаются эпилептические приступы, представлены в **таблице 2**. При этом также хорошо известно, что сами по себе антиконвульсанты могут вызывать развитие электролитных нарушений, например гипонатриемии [71]. Эпилептический приступ сам по себе тоже способен кратковременно повышать уровень натрия в крови за счет активного выхода жидкости из клеток и сопутствующего этому выхода натрия во внеклеточное пространство, что может затруднять формирование правильного диагностического суждения [72].

Таким образом, развитие электролитных нарушений у пациентов, перенесших ТГСК, может иметь весьма разнообразный генез и возникать в различные периоды после операции. Следовательно, подтверждение или исключение наличия электролитного дисбаланса у пациента с развившимся ОВСЭП вполне закономерно должно являться рутинной процедурой.

## Структурное повреждение вещества головного мозга / Structural damage of brain tissue

При проведении ТГСК у пациентов онкогематологического профиля может развиваться целый ряд осложнений, вызывающих структурное повреждение вещества головного мозга. К ним относятся острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типам, развитие вторичных опухолевых заболеваний с вовлечением ЦНС, аутоиммунное повреждение ЦНС с развитием демиелинизации, а также специфичные синдромы, например синдром задней обратимой энцефалопатии (англ. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). Именно PRES-синдром заслуживает отдельного рассмотрения с учетом более высокой частоты развития в группе больных онкологического профиля в сравнении с общей популяцией, а также особым профилем факторов риска его развития [73].

PRES является причиной развития ОВСЭП после ТГСК в 1,1–22% случаев, чаще наблюдается у детей [74]. В отличие от клинической картины PRES в общей популяции (ОВСЭП у 66% пациентов) [75], у больных онкогематологического профиля ОВСЭП регистрируются в структуре данного синдрома в 97% случаев и чаще развиваются в ранний период после ТГСК (64% среди всех пациентов с ОВСЭП) [74]. Цитостатическая терапия может рассматриваться как один из основных факторов риска развития PRES [76]. Так, в исследовании J. Gaziev et al. (2017 г.) все случаи развития PRES (n=31, 11% от всей выборки) авторы расценивали как побочный эффект терапии ингибиторами кальциневрина (такролимус и циклоспорин) [77].

Ряд осложнений ТГСК может выступать как фактор риска PRES: в исследовании Q. Chen et al. (2020 г.) в смешанной группе пациентов (взрослые и дети) фактором риска развития PRES явилась острая РТПХ II–IV ст. (ОШ 2,370; ДИ 95% 1,277–4,397;  $p=0,006$ ) [74]. Особый профиль факторов риска PRES у больных

**Таблица 2.** Пороговые уровни электролитных нарушений, наиболее часто приводящих к эпилептическим приступам, ммоль/л

**Table 2.** Threshold levels of electrolyte disturbances most commonly resulting in acute epileptic seizures, mmol/L

| Вариант электролитных нарушений / Type of electrolyte disturbances | Легкая / Mild | Умеренная / Moderate | Выраженная / Pronounced |
|--|---------------|----------------------|-------------------------|
| Гипонатриемия / Hyponatremia                                       | 130–134       | 125–129              | <125                    |
| Гипернатриемия / Hypernatremia                                     | 145–149       | 150–169              | $\geq 170$              |
| Гипокальциемия / Hypocalcemia                                      | 1,9–2,2       |                      | $\leq 1,9$              |
| Гиперкальциемия / Hypercalcemia                                    | 2,5–3,0       | 3,0–3,5              | 3,5–4,0                 |
| Гипомагниемия / Hypomagnesemia                                     | 0,8–1,6       |                      | <0,8                    |

с ТГСК подчеркивают результаты оценки этиологических факторов развития данного синдрома в общей популяции: согласно ретроспективному анализу 127 случаев PRES основной причиной его развития явилась артериальная гипертензия (72%) [75].

### **Тотальное облучение тела в рамках кондиционирования / Conditioning-related total body irradiation**

Использование тотального облучения тела в рамках кондиционирования перед ТГСК ведет к развитию осложнений, например синдрому инсультподобных приступов мигрени после лучевой терапии (англ. stroke-like migraine attacks after radiation therapy, SMART). И хотя синдром SMART, в структуре которого часто описывают ОВСЭП, как правило, развивается при облучении головного мозга в дозе 50 Гр и более [78], его появление зарегистрировано и при меньших дозах лучевой нагрузки [79, 80]. Следовательно, нельзя исключать возможность развития SMART и эпилептических приступов в его структуре и у пациентов с ТГСК, которым выполняется тотальное облучение.

Отдельно в качестве потенциального фактора развития ОВСЭП рассматривается иммунное повреждение нервной системы. Ключевыми понятиями в данном вопросе являются синдром высвобождения цитокинов и цитокиновый шторм, под которыми понимается высвобождение активированными иммунными клетками большого количества цитокинов и других медиаторов, приводящих к системной воспалительной реакции и полиорганному повреждению [81]. Активация иммунных клеток может происходить под влиянием инфекционных агентов [82] и лекарственной терапии [83], при этом ведущие медиаторы системного воспалительного ответа могут быть различными (фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, интерферон-гамма и др.). В рамках данных патологических состояний выделяют развитие синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками (англ. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), которое сопряжено с повреждением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и появлением эндотелиальной дисфункции с последующим развитием энцефалита, ишемического повреждения вещества головного мозга [84] или внутримозгового кровоизлияния [85]. Кроме того, повышение проницаемости ГЭБ может приводить к развитию нейротоксичности на фоне проводимой терапии [86]. Следовательно, наличие у пациента синдрома высвобождения цитокинов и цитокинового шторма может вызывать структурные повреждения вещества головного мозга, которые сами по себе являются факторами риска развития ОВСЭП.

Резюмируя анализ этиологических факторов развития ОВСЭП в группе пациентов, подвергающихся ТГСК, можно констатировать наличие значительного полиморфизма данных факторов, а также значимых

отличий в сравнении с общей популяцией. Кроме того, можно полагать, что целый ряд этиологических факторов эпилептических приступов может присутствовать одновременно, что обуславливает значимо более частую встречаемость ОВСЭП на фоне других осложнений со стороны ЦНС, нежели без таковых [6].

### **Клинические особенности ОВСЭП при проведении ТГСК / Clinical features of acute symptomatic seizures during hematopoietic stem cell transplantation**

Генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП) представляют собой наиболее частый вариант эпилептических приступов у пациентов с ТГСК [6]. Между тем в исследовании X. Zhang et al. (2013 г.) в 60,8% случаев было выявлено сочетание фокальных моторных приступов, фокальных приступов без двигательных проявлений и ГТКП [7]. Анализ семиотики эпилептических приступов в детской популяции при ТГСК показывает, что девиация глаз явилась одним из наиболее частых симптомов в структуре приступов с потерей сознания и без нее [9]. Важно добавить, что на фоне высоких доз бусульфана возможно развитие миоклоний [87], которые могут являться неэпилептическими [88].

Один из важных аспектов: в какие сроки после проведенной ТГСК с наибольшей вероятностью можно ожидать развития ОВСЭП? В исследовании X. Zhang et al. (2013 г.) наиболее часто (65,8%) эпилептические приступы наблюдались в раннем посттрансплантационном периоде [7]. В целом эти данные согласуются с результатами ряда других немногочисленных работ, демонстрирующих, что большинство осложнений со стороны ЦНС после ТГСК происходит в раннем посттрансплантационном периоде как у взрослых [89], так и у детей [6]. В исследовании J. Kang et al. (2015 г.) также было показано, что применение ингибиторов кальциневрина ассоциировано с более ранним развитием неврологических осложнений ТГСК в целом и эпилептических приступов в частности [6]. Более частое возникновение ОВСЭП в раннем посттрансплантационном периоде соответствует данным R. Khan et al. (2016 г.), согласно которым у онкогематологических пациентов, которые не направлялись на ТГСК, ОВСЭП также возникали относительно рано (медиана 6 мес от момента диагностики заболевания) в периоды достижения и консолидации ремиссии [13]. Обобщая эти факты, можно предположить, что терапия онкогематологического заболевания представляет собой один из ведущих факторов риска развития ОВСЭП, что подтверждает ранее сформулированное положение о высокой значимости лекарственных препаратов в провокации эпилептических приступов в данной группе пациентов.

Эпилептический приступ нельзя рассматривать как самостоятельный фактор, оказывающий влия-

ние на выживаемость пациентов после ТГСК. Это связано с широким спектром причин развития, которые входят в структуру летальности, ассоциированной с процедурой ТГСК или с рецидивом основного заболевания. Подобный анализ проведен лишь в единичных ретроспективных исследованиях. Так, в работе X. Zhang et al. (2013 г.) выживаемость больных в течение первых 100 сут после ТГСК составила 83,8% в группе с эпилептическими приступами и 93,2% в группе без эпилептических приступов ( $p=0,072$ ), при этом статистически значимые отличия между группами были получены при оценке выживаемости через 1 год (57,2% против 75,7%,  $p=0,015$ ) и через 6 лет (31,1% против 71,4%,  $p<0,001$ ) после трансплантации [7]. В этом же исследовании было показано, что в группе пациентов с эпилептическими приступами выживаемость зависит от причины развития неврологических осложнений. Так, больные, у которых приступы развились вследствие нейротоксической реакции на фоне применения лекарственных препаратов и метаболических нарушений, имели лучшую выживаемость в течение 6 лет (45,8% и 51,9% соответственно), чем пациенты с эпилептическими приступами на фоне инфекционной патологии (10,8%).

### Тактика назначения АЭП при терапии бусульфаном / *Tactics of antiepileptic drugs administration in busulfan therapy*

Представленный обзор литературы всесторонне освещает этиологические факторы ОВСЭП у пациентов, которым проводится ТГСК, а также клинические особенности и прогностическую значимость данного осложнения у больных онкогематологического профиля. Между тем ряд вопросов требует отдельного обсуждения. Среди них обоснованность тактики назначения АЭП с профилактической целью при назначении бусульфана.

Бусульфан является цитостатическим препаратом алкилирующего действия, который легко проникает через ГЭБ. При этом согласно инструкции при применении высоких доз препарата «могут наблюдаться судороги», а также «при лечении высокими дозами бусульфана пациентам следует принимать противосудорожные препараты с профилактической целью» с предпочтительным выбором препаратов бензодиазепинового ряда, нежели фенитоина. Представление о частоте развития ОВСЭП на фоне терапии бусульфаном в 1,3–6,7% случаев может быть дополнено результатами отдельных наблюдательных исследований, в которых данное осложнение не было зарегистрировано ни у одного пациента [90], а также тем фактом, что в большинстве исследований всем больным назначалась монотерапия различными АЭП (карбамазепин, леветирацетам, вальпроевая кислота, дифенин, препараты бензодиазепинового ряда) на фоне всего периода назначения бусульфана.

Согласно данным литературы нейротоксическое действие бусульфана обусловлено его высокой проникаемостью через ГЭБ, а наличие указаний в инструкции к препарату определяет как минимум юридическую обоснованность использования АЭП при терапии бусульфаном. И вместе с тем данная информация никак не приближает нас к научной обоснованности такой тактики.

В 2012 г. в журнале *Haematology* было опубликовано письмо к редакции под весьма красноречивым названием «Устаревшая догма: бусульфан, эпилептические приступы и ТГСК». Авторы делали вывод: «мы верим, что рутинное применение антиконвульсантов у пациентов, получающих бусульфан, вне зависимости от дозы или пути его введения является примером устаревшей клинической практики, которая сохраняется несмотря на недостаток качественных медицинских данных, подтверждающих преимущества такой тактики лечения» [91]. И действительно, назначение антиконвульсантов при терапии бусульфаном (первичная профилактика ОВСЭП?) весьма распространено и находит отражение в протоколах алло-ТГСК, предлагаемых, в том числе, отечественными клиническими рекомендациями. Но справедливо ли отметили авторы письма в журнал *Haematology* недостаток доказательств преимущества такой тактики? Есть ли доказательства преимущества обратной тактики (не назначать АЭП при терапии бусульфаном)?

Анализ литературы по рассматриваемому вопросу указывает на отсутствие II и III фаз клинических испытаний бусульфана в свободном доступе. При этом не удалось найти ни одного проспективного исследования или ретроспективного анализа по прямому сравнению тактики назначения АЭП при терапии бусульфаном и отказа от назначения АЭП. Большая часть публикаций посвящена оценке эффективности отдельных антиконвульсантов [90, 92, 14, 93], а также сравнению их между собой. Один из главных лейтмотивов данных исследований – сравнение не только эффективности, но и безопасности такой терапии. Акцент на безопасность сделан в связи с риском развития межлекарственных взаимодействий между бусульфаном и АЭП [94]. Например, в исследовании E. Carreras et al. (2010 г.) было показано, что клиренс бусульфана увеличивается более чем на 10% на фоне терапии клоназепамом в сравнении с терапией фенитоином [95]. Эти цифры выглядят еще более значимыми с учетом того факта, что сам по себе фенитоин увеличивает клиренс бусульфана на 15%. Неудивительно, что появление АЭП новой генерации с более безопасным фармакокинетическим профилем отразилось на арсенале используемых АЭП для профилактики бусульфана-индуцированных ОВСЭП [96, 97].

В исследовании S. Tsujimoto et al. (2020 г.) при сравнении терапии леветирацетамом и клоназепамом (0,05 мг/кг/сут в течение 2 дней до начала введе-



ния бусульфана с последующим увеличением дозировки до 0,1 мк/кг/сут) у детей был показан более благоприятный профиль переносимости леветирацетама (10 мг/кг/сут в течение 2 дней до начала введения бусульфана с последующим гибким увеличением дозировки до 20–40 мг/кг/сут): наблюдавшиеся в группе больных с терапией клоназепамом головокружение (54%) и раздражительность (62%) не были зарегистрированы у пациентов в группе леветирацетама [15]. Следует отметить, что данная статья может являться примером смещения акцентов в этом вопросе: при демонстрации актуальности исследуемой темы профилактики эпилептических приступов при терапии бусульфаном авторами указана частота развития ОВСЭП на фоне применения бусульфана 10–40% без назначения АЭП. Они ссылаются на обзорную статью A. Eberly et al. (2008 г.), в которой данные также представлены на основании анализа имеющейся литературы [98]: частота эпилептических приступов на фоне применения бусульфана (40%) была получена в группе пациентов, которая состояла из 5 человек [99]. В этой же работе можно найти ссылки на результаты исследований с большей выборкой пациентов (n=57) и значительно меньшей частотой развития эпилептических приступов (1,8%) [100]. Последнее из представленных исследований фактически является самым крупным по оценке тактики отказа от назначения АЭП при терапии бусульфаном, но оно было выполнено более 30 лет назад.

Таким образом, единственный вывод, который можно сделать из проведенного анализа: назначение АЭП новой генерации (например, леветирацетам) предпочтительнее в сравнении с препаратами предыдущих поколений (например, фенитоин). Научных данных, позволяющих принять или отвергнуть тактику назначения АЭП при терапии бусульфаном, недостаточно.

Дополнительно необходимо указать и контекст, в котором осуществляется профилактическая терапия АЭП: при развитии эпилептического приступа терапия бусульфаном, как правило, прерывается (реже снижается доза препарата), что приводит к снижению интенсивности режима кондиционирования перед ТГСК, а это, в свою очередь, может влиять на результат лечения. Таким образом, возникает предположение, что назначение АЭП модифицирует фактор риска (снижает частоту появления эпилептических приступов), уменьшая риск развития осложнений терапии основного заболевания.

На наш взгляд, обозначенная проблема применения АЭП при терапии бусульфаном может быть решена с помощью проспективного исследования с прямым сравнением двух тактик – назначения АЭП и отказа от такой терапии. В настоящее время проведение такого исследования весьма затруднительно по следующим причинам:

- этический аспект (затруднение проведения пла-

цебо-контролируемого исследования у пациентов онкогематологического профиля);

- юридический аспект (наличие официальных указаний в инструкции к препарату бусульфан на применение АЭП);

- практический аспект (широкая приверженность гематологов к проводимой тактике рутинного назначения АЭП);

- организационный аспект.

В исследовании с прямым сравнением указанных двух тактик при условии известной частоты эпилептических приступов на фоне терапии АЭП (0,5%) и без таковой (1,8%), при вероятности ошибки 1-го рода 0,05 и мощности исследования 0,8 для получения статистически значимых различий (тактика superiority с установлением margin 0) понадобятся группы, включающие не менее 1000 пациентов.

Еще одним вопросом, требующим дополнения, является этиология электролитных нарушений как фактора риска ОВСЭП у пациентов после ТГСК. При алло-ТГСК в случае развития острой или хронической реакции РТПХ электролитные нарушения часто наблюдаются при обоих вариантах осложнений. При острой РТПХ электролитные нарушения могут быть обусловлены повреждением желудочно-кишечного тракта, что может проявляться профузной диареей, повторной рвотой, нарушением всасывания веществ в кишечнике, а также алиментарным фактором (пациентам требуется соблюдение диеты с пониженным содержанием соли) [101].

При рассмотрении статистических методов определения факторов риска развития ОВСЭП обращает на себя внимание представление результатов с помощью однофакторного анализа; многофакторный анализ применен в крайне малом количестве исследований. Одним из немногих является исследование X. Zhang et al. (2013 г.), которое показало, что возраст моложе 18 лет, тип донора ГСК, наличие острой РТПХ и гипонатриемия (менее 135 ммоль/л) явились статистически значимыми факторами риска развития ОВСЭП в когорте пациентов, перенесших алло-ТГСК [7]. Отсутствие статистически значимого вклада в многофакторную модель группы препаратов и конкретных лекарственных средств, а также различных вариантов структурного повреждения вещества головного мозга может быть обусловлено явлением мультиколлинеарности факторов («перекрытием» их влияния на риск развития ОВСЭП). Именно этим феноменом можно объяснить отсутствие ОВСЭП в многофакторных моделях прогнозирования выживаемости пациентов после ТКГ.

## Заключение / Conclusion

ОВСЭП являются одним из неврологических осложнений у пациентов, перенесших ТГСК, которое развивается, как правило, в раннем посттрансплантационном периоде. Профиль факторов, вызывающих



ОВСЭП при проведении ТГСК, отличается от такового в общей популяции. Один и тот же фактор риска (например, применение лекарственных препаратов) может являться непосредственной причиной развития ОВСЭП, а также приводить к состояниям (например, PRES), способным вызвать развитие данного ослож-

нения. Использование ряда лекарственных препаратов (например, ингибиторов кальциневрина) может повышать риск появления ОВСЭП в более ранние сроки после трансплантации. Определение генеза развития ОВСЭП важно для прогностической оценки, которая зависит от конкретного этиологического фактора.

## ЛИТЕРАТУРА:

- Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015; 2 (2): 28–42. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42>.
- Afanasyeva K.S., Barabanshchikova M.V., Bondarenko S.N., et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2019; 8 (4): 101–45. <https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145>.
- Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Российские многоцентровые исследования по лечению острых лейкозов. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (7): 4–13. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.07.000325>.
- Bondarenko S.N., Moiseev I.S., Slesarchuk O.A., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2016; 5 (2): 12–20. <https://doi.org/10.18620/1866-8836-2016-5-2-12-20>.
- Паина О.В., Рахманова Ж.З., Кожокар П.В. и др. Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от совместимого неродственного и родственного гаплоидентичного донора у детей с младенческим лейкозом высокой группы риска в первой и второй ремиссии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020; 19 (2): 30–7. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-2-30-37>.
- Kang J.M., Kim Y.J., Kim J.Y., et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: analysis of prognostic factors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21 (6): 1091–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.02.007>.
- Zhang X.H., Xu L.P., Liu D.H., et al. Epileptic seizures in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of incidence, risk factors, and survival rates. *Clin Transplant*. 2013; 27 (1): 80–9. <https://doi.org/10.1111/ctr.12000>.
- Полушин А.Ю., Владовская М.Д., Моисеев И.С. и др. Проблема неврологических осложнений после неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и таргетной терапии при злокачественных гематологических заболеваниях. Сборник материалов научной конференции XXI «Давиденковские чтения». СПб.: Человек и его здоровье; 2019: 256–8.
- Cordelli D.M., Masetti R., Zama D., et al. Etiology, characteristics and outcome of seizures after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Seizure*. 2014; 23 (2): 140–5. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.11.003>.
- Lipatova L.V., Rudakova I.G., Sivakova N.A., Kapustina T.V. Acute symptomatic epileptic seizures and status epilepticus. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015; 115 (4): 24–9 (in Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20151154124-29>.
- Annegers J.F., Hauser W.A., Lee J.R., Rocca W.A. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935–1984. *Epilepsia*. 1995; 36 (4): 327–33. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01005.x>.
- Costello D.J., Cole A.J. Treatment of acute seizures and status epilepticus. *J Intensive Care Med*. 2007; 22 (6): 319–47. <https://doi.org/10.1177/0885066607307506>.
- Khan R.B., Morris E.B., Pui C.H., et al. Long-term outcome and risk factors for uncontrolled seizures after a first seizure in children with hematological malignancies. *J Child Neurol*. 2014; 29 (6): 774–81. <https://doi.org/10.1177/0883073813488675>.
- Caselli D., Ziino O., Bartoli A., et al. Continuous intravenous infusion of lorazepam as seizure prophylaxis in children treated with high-dose busulfan. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 42 (2): 135–6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.91>.
- Tsujimoto S.I., Shirai R., Utano T., et al. Comparison of clonazepam and levetiracetam in children for prevention of busulfan-induced seizure in hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2020; 111 (3): 463–6. <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02795-8>.
- Della Puppa A., Denaro L., Rossetto M., et al. Postoperative seizure in high grade glioma patients treated with BCNU wafers. A mono-institutional experience. *J Neurooncol*. 2011; 105 (2): 275–80. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0577-6>.
- Biran N., Rowley S.D., Vesole D.H., et al. A phase i/ii study of escalating doses of bortezomib in conjunction with high-dose melphalan as a conditioning regimen for salvage autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22 (12): 2165–71. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.08.017>.
- Ryan S.A., Maceneaney P., O'Reilly S.P., et al. Reversible posterior leukoencephalopathy induced by carboplatin and etoposide. *Med Oncol*. 2012; 29 (2): 1287–91. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-9898-8>.
- Kushner B.H., Cheung N.K., Kramer K., et al. Topotecan combined with myeloablative doses of thiopeta and carboplatin for neuroblastoma, brain tumors, and other poor-risk solid tumors in children and young adults. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 28 (6): 551–6. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703213>.
- Beitinjanah A., McKinney A.M., Cao Q., Weisdorf D.J. Toxic leukoencephalopathy following fludarabine-associated hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17 (3): 300–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.04.003>.
- Meldgaard Knudsen L., Jensen L., Gaardsdal E., et al. A comparative study of sequential priming and mobilisation of progenitor cells with rhG-CSF alone and high-dose cyclophosphamide plus rhG-CSF. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26 (7): 717–22. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702609>.
- Hwang S.B., Lee H.Y., Kim H.Y., et al. Life-threatening acute hyponatremia with generalized seizure induced by low-dose cyclophosphamide in a patient with breast cancer. *J Breast Cancer*. 2011; 14 (4): 345–8. <https://doi.org/10.4048/jbc.2011.14.4.345>.
- Kawakami K., Ito R., Kageyama Y., et al. Superior sagittal sinus thrombosis after intrathecal chemotherapy and intravenous high-dose cytarabine in an acute myeloid leukemia case with t(8;21)(q22;q22). *Rinsho Ketsueki*. 2016; 57 (4): 477–82 (in Japanese). <https://doi.org/10.11406/rinketsu.57.477>.
- Bauwens D., Hantson P., Laterre P.F., et al. Recurrent seizure and sustained encephalopathy associated with dimethylsulfoxide-preserved stem cell infusion. *Leukemia & Lymphoma*. 2005; 46 (11): 1671–4. <https://doi.org/10.1080/10428190500235611>.
- Maral S., Albayrak M., Pala C., et al. Dimethyl sulfoxide-induced tonic-clonic seizure and cardiac arrest during infusion of autologous peripheral blood stem cells. *Cell Tissue Bank*. 2018; 19 (4): 831–2. <https://doi.org/10.1007/s10561-018-9718-x>.
- Hequet O., Dumontet C., El Jaafari-Corbin A., et al. Epileptic seizures after autologous peripheral blood progenitor infusion in a patient treated with high-dose chemotherapy for myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 29 (6): 544. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703383>.
- Inaba H., Khan R.B., Laningham F.H., et al. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol*. 2008; 19 (1): 178–84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm466>.
- Rao R.D., Swanson J.W., DeJesus R.S., et al. Methotrexate induced seizures associated with acute reversible magnetic resonance imaging (MRI) changes in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk*

- Lymphoma*. 2002; 43 (6): 1333–6. <https://doi.org/10.1080/10428190290026402>.
29. Abraham P., Longardner K., Chen P., et al. Case 279: central-variant posterior reversible encephalopathy syndrome. *Radiology*. 2020; 296 (1): 239–43. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020181547>.
30. Teimouri A., Ahmadi S.R., Anavri Ardakani S., Foroughian M. Cyclosporine-A-based immunosuppressive therapy-induced neurotoxicity: a case report. *Open Access Emerg Med*. 2020; 2000 (12): 93–7. <https://doi.org/10.2147/OAEM.S241501>.
31. He W., Chen J., Wang Y.Y., et al. Sirolimus improves seizure control in pediatric patients with tuberous sclerosis: a prospective cohort study. *Seizure*. 2020; 79: 20–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.03.018>.
32. Xie M., Rao W., Sun L.Y., et al. Tacrolimus-related seizure after pediatric liver transplantation – a single-center experience. *Pediatr Transplant*. 2014; 18 (1): 58–63. <https://doi.org/10.1111/ptr.12198>.
33. Sevmis S., Karakayali H., Emiroglu R., et al. Tacrolimus-related seizure in the early postoperative period after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2007; 39 (4): 1211–3. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.02.049>.
34. Vesole A.S., Nagahama Y., Granner M.A., et al. Drug-resistant epilepsy development following stem cell transplant and cyclosporine neurotoxicity induced seizures: case report in an adult and analysis of reported cases in the literature. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018; 10: 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2018.01.002>.
35. Kadish N.E., Riedel C., Stephani U., Wiegand G. Developmental outcomes in children/adolescents and one adult with tuberous sclerosis complex (TSC) and refractory epilepsy treated with everolimus. *Epilepsy Behav*. 2020; 111: 107182. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107182>.
36. Hung J.J., Huang J.L. Etanercept therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2005; 38 (6): 444–6.
37. Cannon J.P., Lee T.A., Clark N.M., et al. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69 (8): 2043–55. <https://doi.org/10.1093/jac/dku111>.
38. Conley T.E., Mohiuddin A., Naz N. Severe co-trimoxazole-induced hypoglycaemia in a patient with microscopic polyangiitis. *BMJ Case Rep*. 2017; 2017: bcr2016218976. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218976>.
39. Balkan I.I., Delil S., Karabacak E.R., et al. Linezolid-induced complex partial seizure in a patient without epilepsy. *Int J Infect Dis*. 2015; 35: 120. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.05.007>.
40. Lin C.S., Cheng C.J., Chou C.H., Lin S.H. Piperacillin/tazobactam-induced seizure rapidly reversed by high flux hemodialysis in a patient on peritoneal dialysis. *Am J Med Sci*. 2007; 333 (3): 181–4. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31803195e7>.
41. Chow K.M., Szeto C.C., Hui A.C., et al. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy*. 2003; 23 (3): 369–73. <https://doi.org/10.1592/phco.23.3.369.32100>.
42. Grill M.F., Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother*. 2008; 42 (12): 1843–50. <https://doi.org/10.1345/aph.1L307>.
43. Agbaht K., Bitik B., Piskinpasa S., et al. Ciprofloxacin-associated seizures in a patient with underlying thyrotoxicosis: case report and literature review. *Int J Clinl Pharmacol Ther*. 2009; 47 (5): 303–10. <https://doi.org/10.5414/cpp47303>.
44. Barton T.L., Roush M.K., Dever L.L. Seizures associated with ganciclovir therapy. *Pharmacotherapy*. 1992; 12 (5): 413–5.
45. Foroughinia F., Baniasadi S., Seifi S., Fahimi F. Vincristine-induced seizure potentiated by itraconazole following RCHOP chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Curr Drug Saf*. 2012; 7 (5): 372–4. <https://doi.org/10.2174/157488612805076633>.
46. Hamdy D.A., El-Geed H., El-Salem S., Zaidan M. Posaconazole-vincristine coadministration triggers seizure in a young female adult: a case report. *Case Rep Hematol*. 2012; 2012: 343742. <https://doi.org/10.1155/2012/343742>.
47. Beghi E., Carpio A., Forsgren L., et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51 (4): 671–5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>.
48. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). URL: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf) (дата обращения 02.04.2021).
49. Saner F., Gu Y., Minouchehr S., et al. Neurological complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *J Neurol*. 2006; 253 (5): 612–7. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0069-3>.
50. Forgacs B., Merhav H.J., Lappin J., Miele L. Successful conversion to rapamycin for calcineurin inhibitor-related neurotoxicity following liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005; 37 (4): 1912–4. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.02.101>.
51. Shuto H., Kataoka Y., Fujisaki K., et al. Inhibition of GABA system involved in cyclosporine-induced convulsions. *Life Sci*. 1999; 65 (9): 879–87. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(99\)00318-5](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(99)00318-5).
52. Klawitter J., Gottschalk S., Hainz C., et al. Immunosuppressant neurotoxicity in rat brain models: oxidative stress and cellular metabolism. *Chem Res Toxicol*. 2010; 23 (3): 608–19. <https://doi.org/10.1021/tx900351q>.
53. Katsarou A.M., Moshé S.L., Galanopoulou A.S. Interneuronopathies and their role in early life epilepsies and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia Open*. 2017; 2 (3): 284–306. <https://doi.org/10.1021/tx900351q10.1002/epi4.12062>.
54. Wong M., Yamada K.A. Cyclosporine induces epileptiform activity in an in vitro seizure model. *Epilepsia*. 2000; 41 (3): 271–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00155.x>.
55. Li Y., Wang H., Han D., et al. Acute symptomatic seizure due to tacrolimus-related encephalopathy after liver transplantation: two case reports. *J Int Med Res*. 2019; 47 (12): 6397–403. <https://doi.org/10.1177/0300060519883750>.
56. Savolainen H., Tenhunen R. Inhibition of heme synthase in brain and liver by low-level peroral sulfite exposure. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1982; 36 (3): 511–4.
57. Chen-Plotkin A.S., Vossel K.A., Samuels M.A., Chen M.H. Encephalopathy, stroke, and myocardial infarction with DMSO use in stem cell transplantation. *Neurology*. 2007; 68 (11): 859–61. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256716.04218.5b>.
58. Ruiz-Delgado G.J., Mancias-Guerra C., Tamez-Gómez E.L., et al. Dimethyl sulfoxide-induced toxicity in cord blood stem cell transplantation: report of three cases and review of the literature. *Acta Haematol*. 2009; 122 (1): 1–5. <https://doi.org/10.1159/000227267>.
59. Pillinger K.E., Bouchard J., Withers S.T., et al. Inpatient Antibiotic Stewardship Interventions in the adult oncology and hematopoietic stem cell transplant population: a review of the literature. *Ann Pharmacother*. 2020; 54 (6): 594–10. <https://doi.org/10.1177/1060028019890886>.
60. Rival M., Chetoui A., Tailland M., Renard D. Linezolid-induced status epilepticus. *Acta Neurol Belg*. 2020; 120 (5): 1231–2. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01333-2>.
61. Bora I., Demir A.B., Uzun P. Nonconvulsive status epilepticus cases arising in connection with cephalosporins. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016; 6: 23–7. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2016.04.005>.
62. Meyer M.A. Myoclonic jerks secondary to piperacillin and nafcillin. *Neurol Int*. 2014; 6 (2): 5349. <https://doi.org/10.4081/ni.2014.5349>.
63. Jang J.H., Song K.S., Bang J.S., et al. What should be considered to cause the early post-craniotomy seizure: antibiotics (cefazolin) irrigation. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015; 58 (5): 462–6. <https://doi.org/10.3340/jkns.2015.58.5.462>.
64. McCune J.S., Wang T., Bo-Subait K., et al. Association of antiepileptic medications with outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with busulfan/cyclophosphamide conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25 (7): 1424–31. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.03.001>.
65. Nardone R., Brigo F., Trinka E. Acute symptomatic seizures caused by electrolyte disturbances. *J Clin Neurol*. 2016; 12 (1): 21–33. <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.21>.
66. Schwartzkroin P.A., Baraban S.C., Hochman D.W. Osmolarity, ionic flux, and changes in brain excitability. *Epilepsy Res*. 1998; 32 (1-2): 275–85. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(98\)00058-8](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(98)00058-8).
67. Filippatos T.D., Milonidis H.J., Elisaf M.S. Alterations in electrolyte equilibrium in patients with acute leukemia. *Eur J Haematol*. 2005; 75 (6): 449–60. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2005.00547.x>.
68. Anandan A., Kolk M., Ferrari N., et al. Serum electrolyte dynamics in multiple myeloma patients undergoing autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2020; 25 (6): 450–6. <https://doi.org/10.1111/nep.13712>.
69. Milonidis H.J., Bourantas C.L., Siamopoulos K.C., et al. Acid-base and

- electrolyte abnormalities in patients with acute leukemia. *Am J Hematol.* 1999; 62 (4): 201–7. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8652\(199912\)62:4<201::aid-ajh1>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8652(199912)62:4<201::aid-ajh1>3.0.co;2-1).
70. Philibert D., Desmeules S., Filion A., et al. Incidence and severity of early electrolyte abnormalities following autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23 (1): 359–63. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm571>.
  71. Van Amelsvoort T., Bakshi R., Devaux C.B., Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia.* 1994; 35 (1): 181–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02930.x>.
  72. de Leeuw D.C., Kooter A.J. Transient seizure-induced sodium increase camouflaging a symptomatic hyponatremia. *BMJ Case Rep.* 2020; 13 (1): e229328. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229328>.
  73. Pilato F., Distefano M., Calandrelli R. Posterior reversible encephalopathy syndrome and reversible cerebral vasoconstriction syndrome: clinical and radiological considerations. *Front Neurol.* 2020; 11: 34. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00034>.
  74. Chen Q., Zhao X., Fu H.X., et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55 (10): 2035–42. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0894-5>.
  75. Datar S., Singh T., Rabinstein A.A., et al. Long-term risk of seizures and epilepsy in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Epilepsia.* 2015; 56 (4): 564–8. <https://doi.org/10.1111/epi.12933>.
  76. Hammerstrom A.E., Howell J., Gulbis A., et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in hematopoietic allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2013; 88 (4): 301–5. <https://doi.org/10.1002/ajh.23402>.
  77. Gaziev J., Marzali S., Paciaroni K., et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after hematopoietic cell transplantation in children with hemoglobinopathies. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2017; 23 (9): 1531–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.05.033>.
  78. April D., Lall N., Steven A. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome. *Ochsner J.* 2020; 20 (1): 6–9. <https://doi.org/10.31486/toj.19.0090>.
  79. Kerklaan J.P., Lycklama á Nijeholt G.J., Wiggendaad R.G., et al. SMART syndrome: a late reversible complication after radiation therapy for brain tumours. *J Neurol.* 2011; 258 (6): 1098–104. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5892-x>.
  80. Farid K., Meissner W.G., Samier-Foubert A., et al. Normal cerebrovascular reactivity in stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome. *Clin Nucl Med.* 2010; 35 (8): 583–5. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3181e4db6f>.
  81. Suarez Montero J.C., Caballero Gonzalez A.C., Martín Aguilar L., Mancebo Cortés J. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome: a therapeutic approach in the critically ill. *Med Intensiva.* 2020; S0210-5691(20)30244-8. <https://doi.org/10.1016/j.medint.2020.06.014>.
  82. Perrin P., Collongues N., Baloglu S., et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. *Eur J Neurol.* 2021; 28 (1): 248–58. <https://doi.org/10.1111/ene.14491>.
  83. Borrega J.G., Gödel P., Rüger M.A., et al. In the eye of the storm: immune-mediated toxicities associated with CAR-T cell therapy. *Hemasphere.* 2019; 3 (2): e191. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000191>.
  84. Gust J., Finney O.C., Li D., et al. Glial injury in neurotoxicity after pediatric CD19-directed chimeric antigen receptor T cell therapy. *Ann Neurol.* 2019; 86 (1): 42–54. <https://doi.org/10.1002/ana.25502>.
  85. Gust J., Hay K.A., Hanafi L.A., et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov.* 2017; 7 (12): 1404–9. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0698>.
  86. Zheng W. Neurotoxicology of the brain barrier system: new implications. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001; 39 (7): 711–9. <https://doi.org/10.1081/clt-100108512>.
  87. Martell R.W., Sher C., Jacobs P., Monteagudo F. High-dose busulfan and myoclonic epilepsy. *Ann Intern Med.* 1987; 106 (1): 173. [https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-1-173\\_1](https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-1-173_1).
  88. Janssen S., Bloem B.R., van de Warrenburg B.P. The clinical heterogeneity of drug-induced myoclonus: an illustrated review. *J Neurol.* 2017; 264 (8): 1559–66. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8357-z>.
  89. Dowling M.R., Li S., Dey B.R., et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and impact. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53 (2): 199–206. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.239>.
  90. Hamidieh A.A., Hamedani R., Hadjibabaie M., et al. Oral lorazepam prevents seizure during high-dose busulfan in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Pediatr Hematol Oncol.* 2010; 27 (7): 529–33. <https://doi.org/10.3109/08880018.2010.496895>.
  91. Ruiz-Argüelles G.J., Gomez-Almaguer D., Steensma D.P. Outdated dogma? Busulfan, seizure prophylaxis, and stem cell allografting. *Am J Hematol.* 2012; 87 (9): 941. <https://doi.org/10.1002/ajh.23270>.
  92. Diaz-Carrasco M.S., Olmos R., Blanquer M., et al. Clonazepam for seizure prophylaxis in adult patients treated with high dose busulfan. *Int J Clin Pharm.* 2013; 35 (3): 339–43. <https://doi.org/10.1007/s11096-013-9768-x>.
  93. Chan K.W., Mullen C.A., Worth L.L., et al. Lorazepam for seizure prophylaxis during high-dose busulfan administration. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29 (12): 963–5. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703593>.
  94. Hassan M., Oberg G., Björkholm M., et al. Influence of prophylactic anticonvulsant therapy on high-dose busulphan kinetics. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993; 33 (3): 181–6. <https://doi.org/10.1007/BF00686213>.
  95. Carreras E., Cahn J.Y., Puozzo C., et al. Influence on Busilvex pharmacokinetics of clonazepam compared to previous phenytoin historical data. *Anticancer Res.* 2010; 30 (7): 2977–84.
  96. Chaguaceda C., Aguilera-Jiménez V., Gutierrez G., et al. Oral levetiracetam for prevention of busulfan-induced seizures in adult hematopoietic cell transplant. *Int J Clin Pharm.* 2020; 42 (2): 351–4. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-00977-7>.
  97. Floeter A.E., McCune J.S. Levetiracetam for the prevention of busulfan-induced seizures in pediatric hematopoietic cell transplantation recipients. *J Oncol Pharm Pract.* 2017; 23 (5). <https://doi.org/10.1177/1078155216651128>.
  98. Eberly A.L., Anderson G.D., Bubalo J.S., McCune J.S. Optimal prevention of seizures induced by high-dose busulfan. *Pharmacotherapy.* 2008; 28 (12): 1502–10. <https://doi.org/10.1592/phco.28.12.1502>.
  99. Marcus R.E., Goldman J.M. Convulsions due to high-dose busulphan. *Lancet.* 1984; 2 (8417-8418): 1463. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)91649-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)91649-0).
  100. Vassal G., Deroussent A., Hartmann O., et al. Dose-dependent neurotoxicity of high-dose busulfan in children: a clinical and pharmacological study. *Cancer Res.* 1990; 50 (19): 6203–7.
  101. Woodward S. Management of faecal incontinence in graft-versus-host disease. *Br J Nurs.* 2012; 21 (2): 84–8. <https://doi.org/10.12968/bjon.2012.21.2.84>.

## REFERENCES:

1. Afanasiev B.V., Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: now, problems and prospects. *The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2017; 2 (2): 28–42 (in Russ.). <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42>.
2. Afanasyeva K.S., Barabanshchikova M.V., Bondarenko S.N., et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. *Cellular Therapy and Transplantation.* 2019; 8 (4): 101–45. <https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145>.
3. Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Russian multicenter clinical trials



- in acute leukemias. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91(7): 4–13. (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/004036.60.2019.07.000325>.
4. Bondarenko S.N., Moiseev I.S., Slesarchuk O.A., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2016; 5 (2): 12–20. <https://doi.org/10.18620/1866-8836-2016-5-2-12-20>.
5. Paina O.V., Rakhmanova Z.Z., Kozhokar P.V., et al. The results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched unrelated and haploidentical donors in children with high-risk infant leukemia in first and second remissions. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020; 19 (2): 30–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-2-30-37>.
6. Kang J.M., Kim Y.J., Kim J.Y., et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: analysis of prognostic factors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21 (6): 1091–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.02.007>.
7. Zhang X.H., Xu L.P., Liu D.H., et al. Epileptic seizures in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of incidence, risk factors, and survival rates. *Clin Transplant*. 2013; 27 (1): 80–9. <https://doi.org/10.1111/ctr.12000>.
8. Polushin A.Yu., Vladovskaya M.D., Moiseev I.S., et al. The problem of neurological complications after unrelated hematopoietic stem cell transplantation and targeted therapy in malignant hematological diseases. Collection of materials of the scientific conference XXI "Davidenko Readings". Saint Petersburg: Chelovek i ego zdorovye; 2019: 256–8 (in Russ.).
9. Cordelli D.M., Masetti R., Zama D., et al. Etiology, characteristics and outcome of seizures after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Seizure*. 2014; 23 (2): 140–5. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.11.003>.
10. Lipatova L.V., Rudakova I.G., Sivakova N.A., Kapustina T.V. Acute symptomatic epileptic seizures and status epilepticus. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015; 115 (4): 24–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro.20151154124-29>.
11. Annegers J.F., Hauser W.A., Lee J.R., Rocca W.A. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935–1984. *Epilepsia*. 1995; 36 (4): 327–33. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01005.x>.
12. Costello D.J., Cole A.J. Treatment of acute seizures and status epilepticus. *J Intensive Care Med*. 2007; 22 (6): 319–47. <https://doi.org/10.1177/0885066607307506>.
13. Khan R.B., Morris E.B., Pui C.H., et al. Long-term outcome and risk factors for uncontrolled seizures after a first seizure in children with hematological malignancies. *J Child Neurol*. 2014; 29 (6): 774–81. <https://doi.org/10.1177/0883073813488675>.
14. Caselli D., Ziino O., Bartoli A., et al. Continuous intravenous infusion of lorazepam as seizure prophylaxis in children treated with high-dose busulfan. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 42 (2): 135–6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.91>.
15. Tsujimoto S.I., Shirai R., Utano T., et al. Comparison of clonazepam and levetiracetam in children for prevention of busulfan-induced seizure in hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2020; 111 (3): 463–6. <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02795-8>.
16. Della Puppa A., Denaro L., Rossetto M., et al. Postoperative seizure in high grade glioma patients treated with BCNU wafers. A mono-institutional experience. *J Neurooncol*. 2011; 105 (2): 275–80. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0577-6>.
17. Biran N., Rowley S.D., Vesole D.H., et al. A phase I/II study of escalating doses of bortezomib in conjunction with high-dose melphalan as a conditioning regimen for salvage autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22 (12): 2165–71. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.08.017>.
18. Ryan S.A., Maceneaney P., O'Reilly S.P., et al. Reversible posterior leukoencephalopathy induced by carboplatin and etoposide. *Med Oncol*. 2012; 29 (2): 1287–91. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-9898-8>.
19. Kushner B.H., Cheung N.K., Kramer K., et al. Topotecan combined with myeloablative doses of thiotepa and carboplatin for neuroblastoma, brain tumors, and other poor-risk solid tumors in children and young adults. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 28 (6): 551–6. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703213>.
20. Beitinjane A., McKinney A.M., Cao Q., Weisdorf D.J. Toxic leukoencephalopathy following fludarabine-associated hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17 (3): 300–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.04.003>.
21. Meldgaard Knudsen L., Jensen L., Gaarsdal E., et al. A comparative study of sequential priming and mobilisation of progenitor cells with rhG-CSF alone and high-dose cyclophosphamide plus rhG-CSF. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26 (7): 717–22. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702609>.
22. Hwang S.B., Lee H.Y., Kim H.Y., et al. Life-threatening acute hyponatremia with generalized seizure induced by low-dose cyclophosphamide in a patient with breast cancer. *J Breast Cancer*. 2011; 14 (4): 345–8. <https://doi.org/10.4048/jbc.2011.14.4.345>.
23. Kawakami K., Ito R., Kageyama Y., et al. Superior sagittal sinus thrombosis after intrathecal chemotherapy and intravenous high-dose cytarabine in an acute myeloid leukemia case with t(8;21)(q22;q22). *Rinsho Ketsueki*. 2016; 57 (4): 477–82 (in Japanese). <https://doi.org/10.11406/rinketsu.57.477>.
24. Bauwens D., Hantson P., Laterre P.F., et al. Recurrent seizure and sustained encephalopathy associated with dimethylsulfoxide-preserved stem cell infusion. *Leukemia & Lymphoma*. 2005; 46 (11): 1671–4. <https://doi.org/10.1080/10428190500235611>.
25. Maral S., Albayrak M., Pala C., et al. Dimethyl sulfoxide-induced tonic-clonic seizure and cardiac arrest during infusion of autologous peripheral blood stem cells. *Cell Tissue Bank*. 2018; 19 (4): 831–2. <https://doi.org/10.1007/s10561-018-9718-x>.
26. Hequet O., Dumontet C., El Jaafari-Corbin A. et al. Epileptic seizures after autologous peripheral blood progenitor infusion in a patient treated with high-dose chemotherapy for myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 29 (6): 544. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703383>.
27. Inaba H., Khan R.B., Laningham F.H., et al. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol*. 2008; 19 (1): 178–84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm466>.
28. Rao R.D., Swanson J.W., Dejesus R.S., et al. Methotrexate induced seizures associated with acute reversible magnetic resonance imaging (MRI) changes in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002; 43 (6): 1333–6. <https://doi.org/10.1080/10428190290026402>.
29. Abraham P., Longardner K., Chen P., et al. Case 279: central-variant posterior reversible encephalopathy syndrome. *Radiology*. 2020; 296 (1): 239–43. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020181547>.
30. Teimouri A., Ahmadi S.R., Anavri Ardakani S., Foroughian M. Cyclosporine-A-based immunosuppressive therapy-induced neurotoxicity: a case report. *Open Access Emerg Med*. 2020; 2000 (12): 93–7. <https://doi.org/10.2147/OAEM.S241501>.
31. He W., Chen J., Wang Y.Y., et al. Sirolimus improves seizure control in pediatric patients with tuberous sclerosis: a prospective cohort study. *Seizure*. 2020; 79: 20–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.03.018>.
32. Xie M., Rao W., Sun L.Y., et al. Tacrolimus-related seizure after pediatric liver transplantation – a single-center experience. *Pediatr Transplant*. 2014; 18 (1): 58–63. <https://doi.org/10.1111/petr.12198>.
33. Sevmis S., Karakayali H., Emiroglu R., et al. Tacrolimus-related seizure in the early postoperative period after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2007; 39 (4): 1211–3. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.02.049>.
34. Vesole A.S., Nagahama Y., Granner M.A., et al. Drug-resistant epilepsy development following stem cell transplant and cyclosporine neurotoxicity induced seizures: case report in an adult and analysis of reported cases in the literature. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018; 10: 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107182>.
35. Kadish N.E., Riedel C., Stephani U., Wiegand G. Developmental outcomes in children/adolescents and one adult with tuberous sclerosis complex (TSC) and refractory epilepsy treated with everolimus. *Epilepsy Behav*. 2020; 111: 107182. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107182>.
36. Hung J.J., Huang J.L. Etanercept therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2005; 38 (6): 444–6.
37. Cannon J.P., Lee T.A., Clark N.M., et al. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69 (8): 2043–55. <https://doi.org/10.1093/jac/dku111>.
38. Conley T.E., Mohiuddin A., Naz N. Severe co-trimoxazole-induced hypoglycaemia in a patient with microscopic polyangiitis. *BMJ Case*



- Rep. 2017; 2017: bcr2016218976. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218976>.
39. Balkan I.L., Delil S., Karabacak E.R., et al. Linezolid-induced complex partial seizure in a patient without epilepsy. *Int J Infect Dis.* 2015; 35: 120. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.05.007>.
  40. Lin C.S., Cheng C.J., Chou C.H., Lin S.H. Piperacillin/tazobactam-induced seizure rapidly reversed by high flux hemodialysis in a patient on peritoneal dialysis. *Am J Med Sci.* 2007; 333 (3): 181–4. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31803195e7>.
  41. Chow K.M., Szeto C.C., Hui A.C., et al. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy.* 2003; 23 (3): 369–73. <https://doi.org/10.1592/phco.23.3.369.32100>.
  42. Grill M.F., Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother.* 2008; 42 (12): 1843–50. <https://doi.org/10.1345/aph.1L307>.
  43. Agbaht K., Bitik B., Piskinpasa S., et al. Ciprofloxacin-associated seizures in a patient with underlying thyrotoxicosis: case report and literature review. *Int J Clinl Pharmacol Ther.* 2009; 47 (5): 303–10. <https://doi.org/10.5414/cpp47303>.
  44. Barton T.L., Roush M.K., Dever L.L. Seizures associated with ganciclovir therapy. *Pharmacotherapy.* 1992; 12 (5): 413–5.
  45. Foroughinia F., Baniyasi S., Seifi S., Fahimi F. Vincristine-induced seizure potentiated by itraconazole following RCHOP chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Curr Drug Saf.* 2012; 7 (5): 372–4. <https://doi.org/10.2174/157488612805076633>.
  46. Hamdy D.A., El-Geed H., El-Salem S., Zaidan M. Posaconazole-vincristine coadministration triggers seizure in a young female adult: a case report. *Case Rep Hematol.* 2012; 2012: 343742. <https://doi.org/10.1155/2012/343742>.
  47. Beghi E., Carpio A., Forsgren L., et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia.* 2010; 51 (4): 671–5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>.
  48. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf) (accessed 02.04.2021).
  49. Saner F., Gu Y., Minouchehr S., et al. Neurological complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *J Neurol.* 2006; 253 (5): 612–7. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0069-3>.
  50. Forgacs B., Merhav H.J., Lappin J., Miele L. Successful conversion to rapamycin for calcineurin inhibitor-related neurotoxicity following liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37 (4): 1912–4. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.02.101>.
  51. Shuto H., Kataoka Y., Fujisaki K., et al. Inhibition of GABA system involved in cyclosporine-induced convulsions. *Life Sci.* 1999; 65 (9): 879–87. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(99\)00318-5](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(99)00318-5).
  52. Klawitter J., Gottschalk S., Hainz C., et al. Immunosuppressant neurotoxicity in rat brain models: oxidative stress and cellular metabolism. *Chem Res Toxicol.* 2010; 23 (3): 608–19. <https://doi.org/10.1021/tx900351q>.
  53. Katsarou A.M., Moshé S.L., Galanopoulou A.S. Interneuronopathies and their role in early life epilepsies and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia Open.* 2017; 2 (3): 284–306. <https://doi.org/10.1021/tx900351q10.1002/epi4.12062>.
  54. Wong M., Yamada K.A. Cyclosporine induces epileptiform activity in an in vitro seizure model. *Epilepsia.* 2000; 41 (3): 271–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00155.x>.
  55. Li Y., Wang H., Han D., et al. Acute symptomatic seizure due to tacrolimus-related encephalopathy after liver transplantation: two case reports. *J Int Med Res.* 2019; 47 (12): 6397–403. <https://doi.org/10.1177/0300060519883750>.
  56. Savolainen H., Tenhunen R. Inhibition of heme synthase in brain and liver by low-level peroral sulfite exposure. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1982; 36 (3): 511–4.
  57. Chen-Plotkin A.S., Vossel K.A., Samuels M.A., Chen M.H. Encephalopathy, stroke, and myocardial infarction with DMSO use in stem cell transplantation. *Neurology.* 2007; 68 (11): 859–61. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256716.04218.5b>.
  58. Ruiz-Delgado G.J., Mancías-Guerra C., Tamez-Gómez E.L., et al. Dimethyl sulfoxide-induced toxicity in cord blood stem cell transplantation: report of three cases and review of the literature. *Acta Haematol.* 2009; 122 (1): 1–5. <https://doi.org/10.1159/000227267>.
  59. Pillinger K.E., Bouchard J., Withers S.T., et al. Inpatient Antibiotic Stewardship Interventions in the adult oncology and hematopoietic stem cell transplant population: a review of the literature. *Ann Pharmacother.* 2020; 54 (6): 594–10. <https://doi.org/10.1177/1060028019890886>.
  60. Rival M., Chetoui A., Tailland M., Renard D. Linezolid-induced status epilepticus. *Acta Neurol Belg.* 2020; 120 (5): 1231–2. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01333-2>.
  61. Bora I., Demir A.B., Uzun P. Nonconvulsive status epilepticus cases arising in connection with cephalosporins. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2016; 6: 23–7. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2016.04.005>.
  62. Meyer M.A. Myoclonic jerks secondary to piperacillin and nafcillin. *Neuro Int.* 2014; 6 (2): 5349. <https://doi.org/10.4081/ni.2014.5349>.
  63. Jang J.H., Song K.S., Bang J.S., et al. What should be considered to cause the early post-craniotomy seizure: antibiotics (cefazolin) irrigation. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015; 58 (5): 462–6. <https://doi.org/10.3340/jkns.2015.58.5.462>.
  64. McCune J.S., Wang T., Bo-Subait K., et al. Association of antiepileptic medications with outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with busulfan/cyclophosphamide conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25 (7): 1424–31. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.03.001>.
  65. Nardone R., Brigo F., Trinka E. Acute symptomatic seizures caused by electrolyte disturbances. *J Clin Neurol.* 2016; 12 (1): 21–33. <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.21>.
  66. Schwartzkroin P.A., Baraban S.C., Hochman D.W. Osmolarity, ionic flux, and changes in brain excitability. *Epilepsy Res.* 1998; 32 (1-2): 275–85. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(98\)00058-8](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(98)00058-8).
  67. Filippatos T.D., Milionis H.J., Elisaf M.S. Alterations in electrolyte equilibrium in patients with acute leukemia. *Eur J Haematol.* 2005; 75 (6): 449–60. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2005.00547.x>.
  68. Anandan A., Kolk M., Ferrari N., et al. Serum electrolyte dynamics in multiple myeloma patients undergoing autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2020; 25 (6): 450–6. <https://doi.org/10.1111/nep.13712>.
  69. Milionis H.J., Bourantas C.L., Siamopoulos K.C., et al. Acid-base and electrolyte abnormalities in patients with acute leukemia. *Am J Hematol.* 1999; 62 (4): 201–7. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8652\(199912\)62:4<201::aid-ajh1>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8652(199912)62:4<201::aid-ajh1>3.0.co;2-1).
  70. Philibert D., Desmeules S., Filion A., et al. Incidence and severity of early electrolyte abnormalities following autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23 (1): 359–63. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm571>.
  71. Van Amelsvoort T., Bakshi R., Devaux C.B., Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia.* 1994; 35 (1): 181–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02930.x>.
  72. de Leeuw D.C., Kooter A.J. Transient seizure-induced sodium increase camouflaging a symptomatic hyponatremia. *BMJ Case Rep.* 2020; 13 (1): e229328. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229328>.
  73. Pilato F., Distefano M., Calandrelli R. Posterior reversible encephalopathy syndrome and reversible cerebral vasoconstriction syndrome: clinical and radiological considerations. *Front Neurol.* 2020; 11: 34. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00034>.
  74. Chen Q., Zhao X., Fu H.X., et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55 (10): 2035–42. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0894-5>.
  75. Datar S., Singh T., Rabinstein A.A., et al. Long-term risk of seizures and epilepsy in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Epilepsia.* 2015; 56 (4): 564–8. <https://doi.org/10.1111/epi.12933>.
  76. Hammerstrom A.E., Howell J., Gulbis A., et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in hematopoietic allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2013; 88 (4): 301–5. <https://doi.org/10.1002/ajh.23402>.
  77. Gaziev J., Marziali S., Paciaroni K., et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after hematopoietic cell transplantation in children with hemoglobinopathies. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2017; 23 (9): 1531–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.05.033>.

78. April D., Lall N., Steven A. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome. *Ochsner J.* 2020; 20 (1): 6–9. <https://doi.org/10.31486/toj.19.0090>.
79. Kerklaan J.P., Lycklama A Nijeholt G.J., Wiggeraad R.G., et al. SMART syndrome: a late reversible complication after radiation therapy for brain tumours. *J Neurol.* 2011; 258 (6): 1098–104. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5892-x>.
80. Farid K., Meissner W.G., Samier-Foubert A., et al. Normal cerebrovascular reactivity in stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome. *Clin Nucl Med.* 2010; 35 (8): 583–5. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3181e4db6f>.
81. Suarez Montero J.C., Caballero Gonzalez A.C., Martín Aguilar L., Mancebo Cortés J. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome: a therapeutic approach in the critically ill. *Med Intensiva.* 2020; S0210-5691(20)30244-8. <https://doi.org/10.1016/j.medint.2020.06.014>.
82. Perrin P., Collongues N., Baloglu S., et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. *Eur J Neurol.* 2021; 28 (1): 248–58. <https://doi.org/10.1111/ene.14491>.
83. Borrega J.G., Gödel P., Rüger M.A., et al. In the eye of the storm: immune-mediated toxicities associated with CAR-T cell therapy. *Hemasphere.* 2019; 3 (2): e191. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000191>.
84. Gust J., Finney O.C., Li D., et al. Glial injury in neurotoxicity after pediatric CD19-directed chimeric antigen receptor T cell therapy. *Ann Neurol.* 2019; 86 (1): 42–54. <https://doi.org/10.1002/ana.25502>.
85. Gust J., Hay K.A., Hanafi L.A., et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov.* 2017; 7 (12): 1404–9. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0698>.
86. Zheng W. Neurotoxicology of the brain barrier system: new implications. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001; 39 (7): 711–9. <https://doi.org/10.1081/clt-100108512>.
87. Martell R.W., Sher C., Jacobs P., Monteagudo F. High-dose busulfan and myoclonic epilepsy. *Ann Intern Med.* 1987; 106 (1): 173. [https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-1-173\\_1](https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-1-173_1).
88. Janssen S., Bloem B.R., van de Warrenburg B.P. The clinical heterogeneity of drug-induced myoclonus: an illustrated review. *J Neurol.* 2017; 264 (8): 1559–66. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8357-z>.
89. Dowling M.R., Li S., Dey B.R., et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and impact. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53 (2): 199–206. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.239>.
90. Hamidieh A.A., Hamedani R., Hadjibabae M., et al. Oral lorazepam prevents seizure during high-dose busulfan in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Pediatr Hematol Oncol.* 2010; 27 (7): 529–33. <https://doi.org/10.3109/08880018.2010.496895>.
91. Ruiz-Argüelles G.J., Gomez-Almaguer D., Steensma D.P. Outdated dogma? Busulfan, seizure prophylaxis, and stem cell allografting. *Am J Hematol.* 2012; 87 (9): 941. <https://doi.org/10.1002/ajh.23270>.
92. Diaz-Carrasco M.S., Olmos R., Blanquer M., et al. Clonazepam for seizure prophylaxis in adult patients treated with high dose busulfan. *Int J Clin Pharm.* 2013; 35 (3): 339–43. <https://doi.org/10.1007/s11096-013-9768-x>.
93. Chan K.W., Mullen C.A., Worth L.L., et al. Lorazepam for seizure prophylaxis during high-dose busulfan administration. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29 (12): 963–5. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703593>.
94. Hassan M., Oberg G., Björkholm M., et al. Influence of prophylactic anticonvulsant therapy on high-dose busulphan kinetics. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993; 33 (3): 181–6. <https://doi.org/10.1007/BF00686213>.
95. Carreras E., Cahn J.Y., Puozzo C., et al. Influence on Busilvex pharmacokinetics of clonazepam compared to previous phenytoin historical data. *Anticancer Res.* 2010; 30 (7): 2977–84.
96. Chaguaceda C., Aguilera-Jiménez V., Gutierrez G., et al. Oral levetiracetam for prevention of busulfan-induced seizures in adult hematopoietic cell transplant. *Int J Clin Pharm.* 2020; 42 (2): 351–4. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-00977-7>.
97. Floeter A.E., McCune J.S. Levetiracetam for the prevention of busulfan-induced seizures in pediatric hematopoietic cell transplantation recipients. *J Oncol Pharm Pract.* 2017; 23 (5). <https://doi.org/10.1177/1078155216651128>.
98. Eberly A.L., Anderson G.D., Bubalo J.S., McCune J.S. Optimal prevention of seizures induced by high-dose busulfan. *Pharmacotherapy.* 2008; 28 (12): 1502–10. <https://doi.org/10.1592/phco.28.12.1502>.
99. Marcus R.E., Goldman J.M. Convulsions due to high-dose busulphan. *Lancet.* 1984; 2 (8417-8418): 1463. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)91649-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)91649-0).
100. Vassal G., Deroussent A., Hartmann O., et al. Dose-dependent neurotoxicity of high-dose busulfan in children: a clinical and pharmacological study. *Cancer Res.* 1990; 50 (19): 6203–7.
101. Woodward S. Management of faecal incontinence in graft-versus-host disease. *Br J Nurs.* 2012; 21 (2): 84–8. <https://doi.org/10.12968/bjon.2012.21.2.84>.

## Сведения об авторах

**Скиба Ярослав Богданович** – к.м.н., врач-невролог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>; Scopus Author ID: 57211950985; WoS ResearcherID: ABC-9723-2020. РИНЦ SPIN-код: 1273-0742. E-mail: yaver-99@mail.ru.

**Полушин Алексей Юрьевич** – к.м.н., ассистент кафедры неврологии, врач-невролог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; Scopus Author ID: 57195962540; РИНЦ SPIN-код: 8123-7779.

**Прокудин Михаил Юрьевич** – к.м.н., преподаватель кафедры нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1545-8877>; РИНЦ SPIN-код: 4021-4432.

**Владовская Мария Давидовна** – к.м.н., заведующая отделением госпитальных регистров Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0215-4623>; Scopus Author ID: 57194451100; РИНЦ SPIN-код: 9257-2440.

**Кулагин Александр Дмитриевич** – д.м.н., и.о. директора Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>; Scopus Author ID: 7003340367; WoS ResearcherID: L-9795-2014; РИНЦ SPIN-код: 2667-4966.

**About the authors:**

*Yaroslav B. Skiba* – MD, PhD, Neurologist, Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Trasplantology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>; Scopus Author ID: 57211950985; WoS ResearcherID: ABC-9723-2020. RSCI SPIN-code: 1273-0742. E-mail: yaver-99@mail.ru.

*Aleksey Yu. Polushin* – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Neurology, Neurologist, Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Trasplantology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; Scopus Author ID: 57195962540; RSCI SPIN-code: 8123-7779.

*Mikhail Yu. Prokudin* – MD, PhD, Astvatsaturov Chair of Nervous Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1545-8877>; RSCI SPIN-code: 4021-4432.

*Mariya D. Vladovskaya* – MD, PhD, Head of the Department of Hospital Registers, Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Trasplantology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0215-4623>; Scopus Author ID: 57194451100; RSCI SPIN-code: 9257-2440.

*Aleksandr D. Kulagin* – Dr. Med. Sc., Acting Director, Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Trasplantology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>; Scopus Author ID: 7003340367; WoS ResearcherID: L-9795-2014; RSCI SPIN-code: 2667-4966.