

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-74-79  
УДК: 616-006.04-085.277.3-06:616.831-02

Для цитирования: Курмуков И.А., Юнаев Г.С., Просвирнов А.А., Боровкова Н.Б., Кашия Ш.Р. Энцефалопатия и гиперлактатемия В-типа как осложнение лечения 5-фторурацилом. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(5): 74–79. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-74-79.

For citation: Kurmukov I.A., Yunayev G.S., Prosvirnov A.A., Borovkova N.B., Kashiya Sh.R. Encephalopathy and hyperlactatemia as a complication of 5-fluorouracil treatment. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(5): 74–79. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-74-79.

## ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ И ГИПЕРЛАКТАТЕМИЯ В-ТИПА КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ 5-ФТОРУРАЦИЛОМ

И.А. Курмуков<sup>1</sup>, Г.С. Юнаев<sup>1</sup>, А.А. Просвирнов<sup>1,2</sup>, Н.Б. Боровкова<sup>1</sup>,  
Ш.Р. Кашия<sup>1</sup>

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», г. Москва, Россия<sup>1</sup>

Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 23. E-mail: kurmukovia@gmail.com<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова», г. Москва, Россия<sup>2</sup>

Россия, г. Москва, 117997, ул. Островитянова, 1<sup>2</sup>

### Аннотация

**Актуальность.** Спектр метаболических и токсических расстройств, провоцирующих развитие острой энцефалопатии в онкологии, довольно широк. В первую очередь следует исключать гипогликемию, недостаток витамина В1 (тиамина), фульминантную печеночную недостаточность, уремию, тяжелую гипо- и гипернатриемию. У пациентов, получающих 5-фторурацил (5-ФУ) и фторпиримидины для приема внутрь, при дифференциальной диагностике следует учитывать и возможную центральную нейротоксичность этого класса противоопухолевых препаратов, связанную с гипераммониемией. В этом случае диагностике энцефалопатии может способствовать анализ кислотно-основного состояния крови и выявление гиперлактатемии В-типа. **Описание случаев.** Представлено два клинических случая энцефалопатии и гиперлактатемии у больных раком желудка и прямой кишки IV стадии, получавших 5-ФУ в виде длительной инфузии. **Заключение.** Диагностика частых побочных эффектов противоопухолевого лечения (в случае фторпиримидинов – миелосупрессия, анорексия, диарея, мукозит и ладонно-подошвенный синдром) является рутинной и осваивается онкологом на самых ранних этапах профессиональной деятельности; лечение этих осложнений и дальнейшая коррекция противоопухолевой терапии подробно освещены в руководствах. Специфические фторпиримидин-обусловленные энцефалопатию и гистотоксическую гиперлактатемию распознать довольно сложно. Надеемся, что наше описание поможет практическим врачам предотвратить возможные ошибки диагностики.

**Ключевые слова:** химиотерапия, осложнения, 5-фторурацил, энцефалопатия, гипераммониемия, лактат-ацидоз, аденокарцинома желудка, аденокарцинома прямой кишки.

## ENCEPHALOPATHY AND HYPERLACTATEMIA AS A COMPLICATION OF 5-FLUOROURACIL TREATMENT

I.A. Kurmukov<sup>1</sup>, G.S. Yunayev<sup>1</sup>, A.A. Prosvirnov<sup>1,2</sup>, N.B. Borovkova<sup>1</sup>,  
Sh.R. Kashiya<sup>1</sup>

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,  
Moscow, Russia<sup>1</sup>

23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia. E-mail: kurmukovia@gmail.com<sup>1</sup>

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia<sup>2</sup>

1, Ostrovityanova Street, Moscow, 117997, Russia<sup>2</sup>

## Abstract

**Background.** There is a wide spectrum of metabolic and toxic disorders that can cause acute encephalopathy in cancer patients. In routine clinical practice, hypoglycemia, vitamin B1 (thiamine) deficit, fulminant liver failure, uremia, severe hypo- and hypernatremia should be primarily excluded. Central neurotoxicity associated with hyperammonemia in patients receiving 5-fluorouracil (5-FU) and oral fluoropyrimidines should be considered in differential diagnosis. In this case, the analysis of the blood acid-base status and the detection of B-type hyperlactatemia can facilitate the diagnosis of the cause of encephalopathy. **Case description.** We present two cases of hyperlactatemia and encephalopathy in stage IV cancer patients with continuous infusion of 5-FU via a portable infusion pump. **Conclusion.** Diagnosis of the frequent fluoropyrimidin-related adverse effects, such as myelosuppression, anorexia, diarrhea, mucositis, and palm-plantar syndrome, are routine and mastered by an oncologist at the very beginning of his/her professional activity. Specific fluoropyrimidine-related encephalopathy or hyperlactatemia are difficult to suspect and recognize. We hope our description will be useful to prevent possible diagnostic errors.

**Key words:** chemotherapy, complications, 5-fluorouracil, encephalopathy, hyperammonemia, lactic acidosis, adenocarcinoma of the stomach, adenocarcinoma of the rectum.

## Введение

Дифференциальная диагностика острой энцефалопатии у больных с диссеминированным онкологическим заболеванием включает метастатическое поражение головного мозга и последствия лечения такого поражения, сосудистые заболевания (инфаркт или геморрагический инсульт, в том числе субарахноидальное кровоизлияние), метаболические нарушения и токсические (в том числе лекарственные) воздействия, психические расстройства, инфекционные заболевания центральной нервной системы и паранеопластические синдромы. Спектр метаболических и токсических расстройств, провоцирующих развитие острой энцефалопатии в онкологии, довольно широк. В первую очередь следует исключать гипогликемию, недостаток витамина В1 (тиамина), фульминантную печеночную недостаточность, уремию, тяжелую гипо- и гипернатриемию, дегидратацию. У пациентов, получающих 5-фторурацил (5-ФУ) или фторпиримидины для приема внутрь, при дифференциальной диагностике приходится учитывать и возможную центральную нейротоксичность этого класса противоопухолевых препаратов, связанную с гипераммониемией. В этом случае диагностике причины энцефалопатии может способствовать анализ кислотно-основного состояния крови и выявление гиперлактатемии В-типа.

## Клиническое наблюдение 1

Пациент А., 51 год, был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с развитием атонической комы. Ранее пациенту в связи с низкодифференцированной аденокарциномой желудка T3N1M0 были проведены гастрэктомия и химиотерапия (FOLFOX) в адъювантном режиме. Через 2 года в связи с метастатическим поражением лимфоузлов корня правого легкого и забрюшинных лимфоузлов, прорастанием опухоли в поджелудочную железу, в левую почку с обструкцией ее сосудистой ножки и левого мочеточника, назначена химиотерапия: цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в первый день, 5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в сутки в виде

непрерывной инфузии в течение 4 сут, каждые 4 нед. Первые 2 цикла лечения прошли с умеренной гематологической токсичностью, не превышающей II степень по CTCAE v5.0. Во время третьего курса пациента беспокоили сильные боли, связанные с прорастанием опухоли в забрюшинное пространство, в связи с чем дополнительно к противоопухолевым препаратам он 2 раза в день получал тримеперидин (промедол). Первые три дня лечения перенес удовлетворительно, однако к вечеру 3-х сут появилась некоторая неадекватность в поведении и нарушение речи, расцененные как легкая дисфория вследствие обезболивания наркотическим анальгетиком. Утром 4-го дня проведения химиотерапии разбудить пациента не удалось; введение 5-ФУ было остановлено, больной доставлен в отделение реанимации. При обследовании: уровень сознания – атоническая кома, корнеальные рефлексы очень низкие, фотореакция зрачков минимальная, небольшая анизокория и парез взора влево. АД 156/100 мм рт.ст. [20,8/13,3 кПа], ЧСС 120 уд/мин, SpO<sub>2</sub> 100 %, ЧДД 12 в мин, дыхание шумное, патологическое (Куссмауля). При исследовании газов артериальной крови был выявлен смешанный тип нарушения кислотно-основного состояния, соответствовавший выраженному метаболическому и лактат-ацидозу, компенсированному газовым алкалозом (табл. 1). Глюкоза крови – 7,8 ммоль/л, натрий – 133 ммоль/л. Для исключения сосудистого или метастатического поражения были проведены КТ головного мозга и люмбальная пункция, не обнаружившие отклонений от нормы. При биохимическом анализе крови было выявлено, что за четверо суток проведения химиотерапии значительно повысились мочевины (с 3,5 до 15,2 ммоль/л) и креатинин (с 90 до 165 мкмоль/л). Было решено проводить заместительную инфузию и наблюдение. В последующие сутки пациент получил внутривенно 4500 мл сбалансированных электролитных растворов и тиамин в общей дозе 150 мг. Через 6 ч после начала инфузионной терапии кома стала

значительно менее глубокой и перестала определяться очаговая неврологическая симптоматика, еще через 4 ч полностью восстановилась речь. Полное восстановление моторной активности и мышечного тонуса произошло в течение 2 сут. Энцефалопатия быстро регрессировала и через 3 дня пациент был выписан из клиники. В последующем получал лечение Митомацином С и симптоматическую терапию.

#### Клиническое наблюдение 2

Пациенту Б., 44 лет, в связи с высококодифференцированной аденокарциномой прямой кишки T4NxM1 после разгрузочной сигмостомии была назначена химиотерапия в режиме FOLFOXIRI (иринотекан 165 мг/м<sup>2</sup> и оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в первый день, кальция фолинат 200 мг/м<sup>2</sup>, последующая непрерывная инфузия 5-ФУ в общей дозе 3200 мг/м<sup>2</sup> за 46 ч). Первый курс сопровождался умеренной тошнотой и гематологической токсичностью II степени по CTCAE v5.0. После первого дня второго курса резко увеличилось количество кишечного отделяемого в калоприемник, составившее за последующие 24 ч более 1500 мл, т.е. около 18 мл/кг веса пациента; к концу 2-х сут инфузии развилась многократная рвота. Немедленно после завершения инфузии 5-ФУ было отмечено, что больной дезориентирован во времени, месте, собственной личности; в течение последующего часа развилось глубокое оглушение. Пациент был переведен в отделение реанимации. Внешняя картина была схожа с клиникой апаллического синдрома или печеночной энцефалопатией III стадии: пациент лежал с открытыми глазами, взор не фиксировал; вербальный контакт невозможен, при этом сохранялась двигательная целенаправленная реакция на болевые раздражители, отмечались спонтанные хаотические движения рук и ног и нечленораздельные выкрики. Очаговая неврологическая симптоматика не выявлялась. АД 118/67 мм рт.ст. [15,7/8,9 кПа], ЧСС 110 уд/мин, SpO<sub>2</sub> 94 %, ЧДД 20 в мин, температура тела 34,5 °С. Глюкоза крови – 6,1 ммоль/л, натрий – 142 ммоль/л, мочевины – 10,7 ммоль/л, общий билирубин – 18,9 мкмоль/л при нормальных значениях АСТ и АЛТ. При исследовании газов смешанной венозной крови выявлены декомпенсированный метаболический ацидоз и гиперлактатемия (табл. 2). На электрокардиограмме определялись частая наджелудочковая экстрасистолия и признаки повреждения миокарда левого желудочка задней локализации, однако уровни тропонина I и миоглобина были в пределах нормы. Была назначена активная регидратация (суточный объем инфузии, в связи с высоким диурезом, составил 6300 мл) и тиамин в суточной дозе 300 мг. В течение последующих 7 ч наблюдения уровень сознания восстановился до легкого оглушения, пациент мог назвать себя, ориентировался во времени и месте пребывания. Отмечалась ретроградная амнезия. Изменения

ЭКГ регрессировали без кардиотропного лечения. Уровень сознания окончательно восстановился через сутки, еще через 3 дня пациент выписан из клиники в удовлетворительном состоянии. В течение последующих 4 мес лекарственное лечение проводилось по прежней схеме, но с редукцией дозы 5-ФУ на 25 %, эпизоды энцефалопатии больше не повторялись.

#### Обсуждение

Очевидной особенностью обоих клинических наблюдений является сочетание энцефалопатии и выраженной гиперлактатемии, то есть увеличения уровня L-лактата артериальной крови выше 2,5 ммоль/л. В связи с принципиально различным лечением выделяют 2 типа такой гиперлактатемии (возможно и их сочетание). К А-типу относят случаи, связанные с гипоксией и нарушением перфузии тканей (например, при сепсисе, шоке, недостаточности кровообращения, анемии и др.), то есть недостаточной доставкой тканям кислорода при достаточном количестве в клетках глюкозы и повышенных потребностях в АТФ. Локальное или тотальное увеличение гликолиза нормальными тканями при этом носит временный характер, сопровождается увеличением коэффициента утилизации кислорода, а увеличение уровня лактата в крови, как правило, приводит к развитию лактат-ацидоза. Необходимым и достаточным условием восстановления окислительного фосфорилирования является устранение гипоксемии и/или нарушения перфузии. К значительно более редкому В-типу относят случаи с негипоксическими причинами гиперлактатемии, требующие специфической терапии в зависимости от причин разобщения процесса окислительного фосфорилирования или значительного усиления гликолиза. При этом гиперпродукция лактата происходит в условиях достаточной доставки кислорода, может быть следствием токсин-ассоциированных, наследственных или приобретенных нарушений окислительного фосфорилирования и активации гликолиза нормальными тканями, либо значительного увеличения гликолиза опухолевой тканью (эффектом Варбурга).

В описываемых случаях у пациентов отсутствовала гипоксемия и не было признаков выраженных нарушений перфузии, по меньшей мере, в период наблюдения их в отделении реанимации и интенсивной терапии, а уровень лактата крови в первые часы наблюдения продолжал увеличиваться. Более того, насыщение гемоглобина кислородом смешанной венозной крови SvO<sub>2</sub> было значительно повышено (приведены результаты исследования пациента Б., табл. 2), что свидетельствует о сниженной утилизации кислорода тканями. Это позволило в обоих наблюдениях отнести гиперлактатемию к В-типу, что в сочетании с особенностями опухолевых заболеваний полученного



Таблица 1

## Динамика показателей артериальной крови пациента А. в первые сутки терапии

Время от поступления в ОРИТ	pH (норма: 7,35–7,45)	SBE (норма: 0 ± 3 ммоль/л)	P(a)CO <sub>2</sub> , (норма*: 35–48 мм рт.ст. [4,67–6,40 кПа])	P(a)O <sub>2</sub> , (норма: 83–108 мм рт.ст. [11,07–14,40 кПа])	Лактат артериальной крови (норма: 0,5–1,6 ммоль/л)
При поступлении	7,395	-8,7	25,4 [3,39]	71,2 [9,50]	11
+ 3 ч	7,362	-10,8	23 [3,07]	64,4 [8,59]	12,4
+ 6 ч	7,419	-10,5	20,7 [2,76]	77,1 [10,28]	11
+ 9 ч	7,453	-6,7	23,9 [3,19]	50 [6,67]	9,3
+ 14 ч	7,534	-1,2	25,3 [3,37]	79,8 [10,64]	3
+ 24 ч	7,459	-2,2	30,2 [4,03]	67 [8,93]	1,8

Примечание: pH – водородный показатель, отрицательный десятичный логарифм концентрации водородных ионов в растворе ( $\text{pH} = -\lg[\text{H}^+]$ ); SBE (standart base excess) – стандартный дефицит оснований; в отличие от актуального дефицита оснований ABE (actual base excess), SBE исключает сдвиги КОС, связанные с дыханием; P(a)CO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; P(a)O<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови; \* – диапазон нормальных значений P(a)CO<sub>2</sub> для мужчин.

Таблица 2

## Динамика показателей смешанной венозной крови пациента Б. в первые сутки терапии

Время от поступления в ОРИТ	pH (норма: 7,31–7,41)	SBE (норма: 0 ± 3 ммоль/л)	P(v)CO <sub>2</sub> (норма: 41–51 мм рт.ст. [5,5–6,8 кПа])	S(v)O <sub>2</sub> (норма: >75 %)	Лактат венозной крови (норма: 0,5–2,2 ммоль/л)
При поступлении	7,251	-16,4	22,3 [2,97]	88,9	17
+ 2 ч	7,270	-15,8	22,3 [2,97]	92,7	21
+ 6 ч	7,347	-11,6	24,3 [3,24]	87,7	15
+ 12 ч	7,540	0	26,3 [3,51]	83,3	4,3
+ 20 ч	7,455	-0,9	32,5 [4,33]	78,6	1,5

Примечание: pH – водородный показатель, отрицательный десятичный логарифм концентрации водородных ионов в растворе ( $\text{pH} = -\lg[\text{H}^+]$ ); SBE (standart base excess) – стандартный дефицит оснований; в отличие от актуального дефицита оснований ABE (actual base excess), SBE исключает сдвиги КОС, связанные с дыханием; P(v)CO<sub>2</sub> – парциальное давление CO<sub>2</sub> в смешанной венозной крови; S(v)O<sub>2</sub> – насыщение кислородом гемоглобина смешанной венозной крови.

лечения и развития энцефалопатии сводило поиск вероятных причин ухудшения их состояния к двум – выраженному дефициту тиамин или токсическому действию 5-ФУ. В связи с особенностями неврологической симптоматики пациенту А. дополнительно проведены КТ головного мозга и исследование ликвора, исключившие метастатическое поражение и геморрагический инсульт. Дальнейшая быстрая положительная динамика позволяет с уверенностью определить в обоих случаях не гипотиамин-обусловленный (приводящий к развитию бери-бери или энцефалопатии Вернике-Корсакова), а именно фторпиримидиновый генез энцефалопатии и гиперлактатемии.

Основной причиной энцефалопатии, индуцируемой фторпиримидинами, считают гипераммониемию. Используя ранее режимы введения 5-ФУ с высокими разовыми и курсовыми дозами вызывали клинически выраженные нарушения сознания у 5,7–8,7 % пациентов [1]. В настоящее время фторпиримидины применяются в значительно меньших дозах (в частности, 5-ФУ – менее 2000 мг/м<sup>2</sup> в сут и менее 5000 мг/м<sup>2</sup> за курс лечения), а острая энцефалопатия, индуцированная фторпиримидинами, стала редкостью (у пациентов, получающих инфузии 5-ФУ ~0,7 %, при-

нимающих капецитабин ~0,9 %) и описывается в виде отдельных наблюдений или небольших серий [2, 3]. Не следует, однако, недооценивать значение этого осложнения для пациента. Клиническая картина фторпиримидин-ассоциированной энцефалопатии на фоне продолжающегося введения 5-ФУ (или приема капецитабина) быстро прогрессирует от неявных нарушений сна и психоза до тяжелой комы. В связи с небольшой осведомленностью о возможности этого осложнения противоопухолевого лечения диагноз часто устанавливается поздно, уже после того, как некоторые пациенты оказываются в психиатрической клинике, а другим, в связи с уверенной диагностикой ишемического инсульта, проводят системный тромболизис [4].

Установлены по меньшей мере два механизма развития фторпиримидин-ассоциированной гипераммониемии: повышенный аммонийгенез и уменьшение образования мочевины. Во-первых, аммоний образуется в результате катаболизма фторпиримидинов (1 моль ионов аммония при катаболизме 1 моля 5-ФУ). Принимая во внимание относительно небольшие количества фторпиримидинов, которые пациенты получают при современных режимах химиотерапии, такие количества аммония обычно быстро инактивируются

и не вызывают значительной гипераммониемии. Другой механизм заключается в токсическом действии одного из метаболитов фторпиримидинов, фторацетата, блокирующего орнитинный цикл (в результате которого в печени из 2 молей аммиака образуется 1 моль нетоксичной мочевины). Даже в небольших концентрациях фторацетат (превращаясь во фторцитрат) ингибирует аконитазу, нарушает процесс окислительного фосфорилирования в цикле трикарбоновых кислот и вызывает недостаток АТФ [5]; вторичное увеличение интенсивности гликолиза приводит к значительному увеличению синтеза лактата. Поскольку фторацетат образуется в результате катаболизма 5-ФУ, регулируемого дигидропиримидиндегидрогеназой (DPD), постольку клинически значимые количества этого высокотоксичного метаболита образуются только при нормальной или высокой активности DPD.

Факторы, предрасполагающие к развитию фторпиримидин-ассоциированной аммиак-обусловленной энцефалопатии при небольших разовых и курсовых дозах: саркопении, дегидратация, метастатическое поражение печени, почечная недостаточность, — действуют либо на процессы временного внутриклеточного «связывания» аммония, либо окончательную инактивацию в печени, либо на почечную элиминацию. На практике часто упускается из виду, что нарушение питания пациентов, тем более саркопении, — это долговременный фактор не только сниженной толерантности к противоопухолевому лечению вообще [6], но и важная предпосылка декомпенсации печеночной недостаточности при повышенном аммонийногенезе. Ионы аммония в цитозоле клеток всех тканей связываются с глутаминовой кислотой и в виде нетоксичного глутамината переносятся в печень, где окончательно инактивируются в процессе синтеза мочевины, или почки с последующей элиминацией в виде аммонийных солей. Интенсивность синтеза глутамината в мышечной ткани значительно ниже, чем в нервной, однако благодаря значительной массе скелетная мускулатура играет в процессе такой временной инактивации аммония важнейшую роль [7]. Некоторые из этих предрасполагающих факторов присутствовали у наших пациентов.

Оба пациента были дегидратированы и у обоих было нарушение питания. У пациента А. дефицит питания привел к саркопении (индекс массы тела равнялся 18,2 кг/м<sup>2</sup>, и с каждым курсом лечения вес пациента уменьшался на 1,5–2 кг), а опухолевое поражение одной почки — к заметному снижению скорости клубочковой фильтрации.

Лечение фторпиримидин-индуцированной энцефалопатии состоит в немедленном прекращении введения фторпиримидинов и коррекции факторов возможной нарушенной элиминации аммиака и фторацетата: дегидратации, почечной недостаточности, гипогликемии. Специальная коррекция метаболического ацидоза введением гидрокарбоната натрия при этом, как правило, не требуется, метаболический ацидоз часто компенсирован дыхательным алкалозом, а в процессе восстановления окислительного фосфорилирования и регидратации может стать даже «сверхкомпенсированным». В представленных наблюдениях этот феномен отмечался примерно через 6–9 ч от начала инфузионной терапии и сохранялся до суток (табл. 1, 2). При сопутствующей тяжелой почечной недостаточности для быстрой элиминации фторацетата может потребоваться экстренный гемодиализ.

### Заключение

Диагностика частых побочных эффектов противоопухолевого лечения (в случае фторпиримидинов это миелосупрессия, анорексия, диарея, мукозит и ладонно-подошвенный синдром) является рутинной и осваивается онкологом на самых ранних этапах профессиональной деятельности; и непосредственное лечение этих осложнений, и дальнейшая коррекция противоопухолевой терапии подробно освещены в руководствах. Специфические фторпиримидин-обусловленные энцефалопатию или гистотоксическую гиперлактаемию заподозрить и распознать гораздо сложнее, особенно если о возможности таких побочных реакций и не подозревал. Надеемся, что наше описание предотвратит возможные ошибки диагностики и в какой-то мере поможет практическим врачам, сталкивающимся с лечением осложнений противоопухолевой терапии.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yeh K.H., Cheng A.L. High-dose 5-fluorouracil infusional therapy is associated with hyperammonemia, lactic acidosis and encephalopathy. *Br J Cancer*. 1997; 75: 464–5. doi: 10.1038/bjc.1997.79.
2. Yi H.J., Hong K.S., Moon N., Chung S.S., Lee R.A., Kim K.H. Acute hyperammonemic encephalopathy after 5-fluorouracil based chemotherapy. *Ann Surg Treat Res*. 2016; 90(3): 179–82. doi: 10.4174/astr.2016.90.3.179.
3. Mitani S., Kadowaki S., Komori A., Sugiyama K., Narita Y., Taniguchi H., Ura T., Ando M., Sato Y., Yamaura H., Inaba Y., Ishihara M., Tanaka T., Tajika M., Muro K. Acute hyperammonemic encephalopathy after fluoropyrimidine-based chemotherapy. A case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(22): e6874. doi: 10.1097/MD.00000000000006874.
4. Nguyen M.T., Stoianovici R., Brunetti L. Chemotherapy induced stroke mimic: 5-Fluorouracil encephalopathy fulfilling criteria for tissue

plasminogen activator therapy. *Am J Emerg Med*. 2017; 35(9): 1389–1390. doi: 10.1016/j.ajem.2017.07.022.

5. Koenig H., Patel A. Biochemical basis for fluorouracil neurotoxicity. The role of Krebs cycle inhibition by fluoroacetate. *Arch Neurol*. 1970; 23: 155–60. doi: 10.1001/archneur.1970.00480260061008.

6. Обухова О.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.Р. Питательная поддержка в онкологии. *Онкогинекология*. 2014; 1: 34–45. [Obukhova O.A.I., Kurmukov I.A., Kashiya Sh.R. Nutritional support in oncology. *Onkoginekologiya*. 2014; 1: 34–45. (in Russian)].

7. Обухова О.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.Р. Современная концепция клинического питания: роль глутамината. *Вестник интенсивной терапии*. 2008; 4: 49–52. [Obukhova O.A., Kurmukov I.A., Kashiya Sh.R. The modern concept of clinical nutrition: the role of glutamine. *Intensive care herald*. 2008; 4: 49–52 (in Russian)].

Поступила/Received 05.12.18  
Принята в печать/Accepted 15.05.19

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Курмуков Илдар Анварович**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела интенсивной терапии, функциональной диагностики и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: kurmukovia@gmail.com. SPIN-код: 3692-5202. ORCID: 0000-0001-8463-2600. Researcher ID (WOS): V-2584-2018. Author ID (Scopus): 56195263800.

**Юнаев Григорий Сергеевич**, врач анестезиолог-реаниматолог отдела интенсивной терапии, функциональной диагностики и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4410-8937. ORCID: 0000-0002-9562-9113. Researcher ID (WOS): X-3904-2018.

**Просви́рнов Андрей Александрович**, студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (г. Москва, Россия). SPIN-код 7859-9219. ORCID: 0000-0002-9600-3841. Researcher ID (WOS): X-3815-2018.

**Боровкова Наталья Борисовна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория клинической биохимии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-4622-4187.

**Кашия Шалва Робертович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделом интенсивной терапии, функциональной диагностики и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код 6576-6302. ORCID: 0000-0001-8836-8763. Author ID (Scopus): 55627107900.

**Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

**Конфликт интересов**

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Ildar A. Kurmukov**, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8463-2600. Researcher ID (WOS): V-2584-2018. Author ID (Scopus): 56195263800.

**Grigory S. Yunayev**, MD, Physician, Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation; N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9562-9113. Researcher ID (WOS): X-3904-2018.

**Andrey A. Prosvirnov**, Student, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9600-3841. Researcher ID (WOS): X-3815-2018.

**Nataliya B. Borovkova**, PhD, Senior Researcher, Department of Biochemistry; N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4622-4187.

**Shalva R. Kashiya**, MD, PhD, Head of Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation; N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8836-8763. Author ID (Scopus): 55627107900.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interest**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*