

UDC: 616.831-005.1-021-035:616.5-004-092.19-06-085.275:577.112.386.5:577.164.1

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.209-214](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.209-214)

Received: March 18, 2025

Accepted: May 21, 2025

Розвиток інфаркту головного мозку у зв'язку з прийомом метотрексату при системній локальній склеродермії: клінічний випадок

Роман Сирватка, Ганна Трепет

Кафедра неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Corresponding Author:

Roman Syrvatka

romansyrvatka1@gmail.com

Анотація: системний склероз (у Європі захворюваність 7-33 випадки на 100 тис населення) є системним захворюванням сполучної тканини та дрібних судин. Препаратом вибору для лікування шкірних змін (системної локальної склеродермії) при системному склерозі є метотрексат, серед побічних ефектів якого є гіпергомоцистеїнемія, що додатково ушкоджує судини та призводить до атеросклерозу, тромбозу і відповідно до розвитку серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань, зокрема мозкового інсульту. Нашою метою було дослідити патогенетичну складову, план діагностичних досліджень та тактику лікування пацієнтки з ішемічним інфарктом головного мозку у басейні лівої середньої мозкової артерії у зв'язку з прийомом метотрексату (10 мг 1 раз на тиждень) при системній локальній склеродермії. При огляді виявлено центральний монопарез та моногіпестезія у правій верхній кінцівці і легке порушення вимови, при нейровізуалізації ознаки стенозування лівої середньої мозкової артерії та ішемічне вогнище гострого порушення кровообігу у лівій лобній частці, а також гіпергомоцистеїнемія (17 мкмоль/л). Пацієнтка госпіталізована, коли симптоми тривали понад 24 години, в зв'язку з чим тромболітична терапія не була проведена, тому було проведено терапію: антитромбоцитарну (ацетилсаліцилова кислота 100 мг 1р/добу), нормалізація артеріального тиску (периндоприлу аргінін (5 мг)/індапамід (1,25 мг) 1р/добу), нормалізація гіперхолестеринемії (симвастатин 20 мг 1р/добу), нормалізація рівня гомоцистеїну (фолієва кислота по 1 капсулі двічі на добу, комплекс вітамінів групи В). Ефективність проведеного лікування підтверджується абсолютною відсутністю неврологічної симптоматики на момент виписки.

Ключові слова: ішемічний інсульт, системна локальна склеродермія, метотрексат, гіпергомоцистеїнемія, фолієва кислота

Вступ

Системний склероз – це рідкісне автоімунне захворювання сполучної тканини, що характеризується аномальним відкладенням колагену, яке спричиняє фіброз шкіри (так звана склеродермія) та внутрішніх органів, і

ушкодженням дрібних судин та аномаліями ангиогенезу. Поширеність системного склерозу становить 1:10000, у Європі захворюваність 7-33:100000, хворіють переважно жінки [1]. Метотрексат, що є препаратом вибору для лікування шкірних змін (системної ло-

кальної склеродермії) при ранньому системному склерозі, є антиметаболітом фолієвої кислоти, який показав високу ефективність у лікуванні ревматичних захворювань та злоякісних новоутворень. Проте метотрексат може викликати ряд побічних реакцій, зокрема це пряма нейротоксичність, що проявляється лейкоенцефалопатією [2, 3] та гіпергомоцистеїнемією. Високі рівні гомоцистеїну здатні ушкоджувати судини та призводити до тромбозу [4, 5], що збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема цереброваскулярних хвороб за принципом оклюзії судин та розвитку інфаркту головного мозку. Таке ускладнення прийому метотрексату є рідкісним і ми мали можливість його спостерігати у нашої пацієнтки.

Мета

Дослідити механізми виникнення, діагностичну тактику та план лікування пацієнтки з ішемічним інфарктом головного мозку, яка приймає метотрексат у зв'язку з системною локальною склеродермією.

Опис клінічного випадку

Пацієнтка Ю., 48 років, була госпіталізована ургентно 09.12.2024 зі скаргами на оніміння та слабкість в правій руці, порушення вимови, АТ 130 / 80 мм рт ст. З анамнезу відомо, що у пацієнтки гіпертонічна хвороба III ст, ступінь 3, ризик 4 (для нормалізації артеріального тиску приймає периндоприл аргінін (5 мг) / індапамід (1,25 мг)), перенесений ішемічний інфаркт головного мозку (2006), системна локальна склеродермія (пацієнтка приймає метотрексат 10 мг 1 раз на тиждень перорально). Госпіталізована поза межами терапевтичного вікна (тривалість симптомів понад 24 години).

Неврологічний статус: Свідомість ясна (шкала ком Глазго=15 балів), менінгеальні знаки не викликаються. Очні щілини D=S, зіниці рівномірні. Корнеальні рефлекси викликаються, фотореакції збережені. Обличчя симетричне. Глотковий та піднебінний рефлекси збережені. Мова – легка дизартрія. Девіація кінчика язика вліво. Рефлекси орального автоматизму позитивні (Марінеску-Радовичі з двох сторін, хоботковий рефлекс). При верхній пробі Барре відстає права рука.

Сухожилкові рефлекси з рук S>D, з ніг знижені. Позитивний симптом Бабінського справа. Гіпестезія в правій верхній кінцівці.

Відповідно до цього виявлено ознаки контрлатерального правобічного монопарезу (слабкість правої руки при верхній пробі Барре, знижені рефлекси з рук S>D), контрлатеральної правобічної моногіпестезії (гіпестезія правої верхньої кінцівки), девіацію кінчика язика вліво, позитивні рефлекси орального автоматизму (рефлекс Марінеску-Радовичі з двох сторін, хоботковий рефлекс), позитивний симптом Бабінського справа, легку дизартрію. Не було виявлено окорухових порушень, корнеальні, глотковий та піднебінний рефлекси збережені, обличчя симетричне, менінгеальні знаки не викликалися. Через це виникли підозри, що у пацієнтки ішемічний інсульт.

Було проведено обстеження по шкалам згідно Клінічної настанови, заснованої на доказах: «Організація надання допомоги при гострому ішемічному інсульті» [6] та Стандарту медичної допомоги: ішемічний інсульт [7]: згідно National Institutes of Health Stroke Scale визначено інвалідизуючий інсульт (3 бали); пацієнтка може приймати звичайну їжу (дисфагія – 0 б, відсутня); пацієнтці необхідна деяка допомога, але вона здатна ходити самостійно – 3 бали за модифікованою шкалою Ренкіна; індекс активності в повсякденному житті Бартел відповідав мінімальному обмеженню втрати неврологічних функцій (90 балів); згідно шкалою Брадена ризик розвитку пролежнів відсутній – 23 бали.

Для підтвердження діагнозу необхідно було провести нейровізуалізацію – МРТ головного мозку та КТ-ангіографію (попередньо перевірили рівень креатиніну), а також згідно протоколу призначено лабораторні дослідження – загальний аналіз крові та сечі, коагулограма, ліпидограма, АЛТ, АСТ, глюкоза крові, сечовина, білок крові, електроліти крові (K^+ , Na^+ , Cl^-), тропонін I.

Рівень креатиніну відповідав нормі, що надало можливість провести КТ-ангіографію, на якій виявлено ознаки гемодинамічно значущого стенозу M1 сегменту лівої середньої мозкової артерії, на МРТ-візуалізації головного мозку: ознаки гострого порушення

мозкового кровообігу за ішемічним типом у лівій лобній частці та хронічної церебральної мікроангіопатії у вигляді поодиноких осередків гліозу в супратенторіальних відділах головного мозку.

Проведено диференційну діагностику з гострою метотрекстат-асоційованою енцефалопатією, яка може бути одним з ускладнень прийому метотрексату. Згідно даних КТ-ангіографії та МРТ не виявлено характерних ознак для цього ускладнення.

На основі цих даних був поставлений діагноз – цереброваскулярна хвороба: Інфаркт головного мозку в басейні лівої середньої мозкової артерії, одразу було призначене відповідне лікування, але пошук причини розвитку інсульту продовжився.

З лабораторних аналізів відмінними від нормативних значень були рівні холестерину (відповідало помірному ризику розвитку атеросклерозу) та ЛПНЩ (відповідало підвищеному рівні), ліпідограма відповідала підвищеним показникам у пацієнтки з високим серцево-судинним ризиком згідно з ESC 2021.

Для уникнення пропуску фібриляції передсердь, супутнього інфаркту міокарда або структурних захворювань серця, що могли бути причинами інсульту, було проведено ЕКГ, ЕхоКГ, УЗД брахіоцефальних судин (проведено згідно локального клінічного протоколу, що ґрунтується на «Організація надання допомоги при гострому ішемічному інсульті: Клінічна настанова, заснована на доказах» [6] та Стандарту медичної допомоги: ішемічний інсульт [7]), але не виявлено патологічних змін, кардіолог при огляді визначив гіпертонічну хворобу III ст., 3 ст., ризик 4 (дуже високий). Оскільки нам був відомий факт прийому метотрексату пацієнткою та можливий розвиток гіпергомоцистемії, було проведено лабораторне дослідження рівня гомоцистеїну, яке відповідало помірному ризику серцево-судинних ускладнень – 17 мкмоль/л. Це дало нам підстави вважати, що ішемічний інфаркт головного мозку в даному випадку має поєднаний характер виникнення: вплив гіпергомоцистемії та вазопатична дія при системній локальній склеродермії.

На основі проведеного огляду та скарг, нейровізуалізації, лабораторних та інструментальних досліджень було визначено діагноз:

ЦВХ: Інфаркт головного мозку в басейні лівої середньої мозкової артерії

Гіпертонічна хвороба III ст, ступінь 3, ризик 4 (дуже високий), СН 0 ст

Системна локальна склеродермія з ураженням шкіри

Оскільки пацієнтка госпіталізована поза межами терапевтичного вікна (понад 24 години після появи скарг), тромболітична терапія не була проведена, а при огляді нейрохірургів визначено відсутність показів до ендovasкулярної тромбектомії. Відповідно до цього призначено лікування: антитромбоцитарна терапія – ацетилсаліцилова кислота 100 мг 1р/добу ввечері, антигіпертензивна терапія – периндоприлу аргінін (5 мг)/індапамід (1,25 мг) 1р/добу під контролем АТ, ліпідознижуюча терапія – симвастатин 20 мг 1р/добу на ніч, фолієва кислота по 1 капсулі двічі на добу та комплекс вітамінів групи В (В6, В12) по схемі для нормалізації рівня гомоцистеїну, метотрексат по схемі (10 мг 1 раз на тиждень перорально).

Проведена терапія показала позитивні результати, оскільки на момент виписки зі стаціонару 16.12.2024 була відсутня уся патологічна неврологічна симптоматика, згідно шкал: NIHSS – 0б, дисфагія – 0б, мШР – 0б, індекс Бартел – 100 б, шкала Браден – 23б.

Також була надані рекомендації: спостереження у сімейного лікаря, невролога, кардіолога за місцем проживання; контроль АТ і холестерину; контроль рівня гомоцистеїну.

Обговорення

Клінічний огляд дозволив запідозрити ішемічне ураження в зоні, відповідній лівій півкулі, з подальшим підтвердженням ішемії в басейні лівої середньої мозкової артерії за даними МРТ та КТА. При огляді спостерігались контрлатеральний правобічний монопарез, контрлатеральна моногіпестезія, легка дизартрія, девіація кінчика язика вліво, позитивні рефлекси орального автоматизму.

З метою уточнення діагнозу та виключення інших ймовірних причин ураження цен-

тральної нервової системи було проведено диференційний діагноз із гострою метотрексат-асоційованою енцефалопатією, яка може бути ускладненням прийому метотрексату [2].

З метою уточнення діагнозу та виключення інших ймовірних причин ураження центральної нервової системи було проведено диференційний діагноз із гострою метотрексат-асоційованою енцефалопатією, яка проявляється гострим неврологічним дефіцитом, що може імітувати інсульт, але має зовсім інший механізм розвитку. Її розвиток пов'язаний із прямим нейротоксичним впливом метотрексату. Клінічно гостра метотрексат-асоційована енцефалопатія характеризується раптовою появою афазії, геміпарезу, порушень свідомості, іноді з транзиторним або флюктууючим перебігом. У нашої пацієнтки спостерігались стійкі фокальні неврологічні симптоми (контралатеральний правобічний монопарез, моногіпестезія, девіація язика, дизартрія), які не мали транзиторного характеру і зберігались понад 24 години, що характерно саме для ішемічного інсульту.

Проведена нейровізуалізація (МРТ головного мозку) засвідчила наявність вогнища гострого ішемічного ураження в лівій лобній частці, а КТ-ангіографія виявила стеноз М1 сегменту лівої середньої мозкової артерії. Такі зміни чітко вказують на порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом, на відміну від гострої метотрексат-асоційованої енцефалопатії, для якої характерні симетричні вогнища лейкоенцефалопатії в білій речовині мозку без ознак судинної патології. До того ж у пацієнтки було виявлено гіпергомоцистеїнемію (17 мкмоль/л), що є відомим фактором ризику тромбозів, а також вплив системної склеродермії на судини як додатковий вазопатогенний чинник. Окрім того таке ускладнення метотрексату розвивається при інтратекальному введенні та/або високих дозах препарату, наша ж пацієнтка приймала перорально у низьких дозах (10 мг 1 раз на тиждень). Відповідно до цього, діагноз гострої метотрексат-асоційованої енцефалопатії був виключений, а діагноз ішемічного інфаркту головного мозку підтверджений. [2, 3, 4, 8].

Причини ішемічного інфаркту головного мозку є різноманітними. Ми були свідками взаємозв'язку побічної дії вживання метотрексату та розвитку ішемічного інсульту. Пацієнтка Ю. приймає метотрексат у зв'язку з системним склерозом – рідкісним аутоімунним захворюванням сполучної тканини [1]. Незважаючи на свою високу ефективність, препарат можуть відмінити у зв'язку з побічними ефектами, такими як нудота, діарея, панцитопенія, захворювання печінки (стеатоз, фіброз, цироз), інтерстиціальний пневмоніт, пневмоцистна пневмонія, ниркова недостатність, тощо [8]. Окрім того, описані механізми токсичної дії метотрексату на нервову систему, пов'язані з інгібуванням ферментом дигідрофолатредуктази, накопиченням гомоцистеїну, зниженням рівня S-аденозилметіоніну та зміною метаболізму аденозину [2, 3]. Гомоцистеїн, що є амінокислотою і виступає агоністом рецепторів N-метил-D-аспартату [5], здатний порушувати баланс між прокоагулянтними та антикоагулянтними факторами, збільшенням виробництва активних форм кисню та порушенням синтезу оксиду азоту (NO) [4], що веде до пошкодження ендотелію судин і є фактором ризику розвитку атеросклерозу та тромбоутворення [9, 10]. Описана роль гіпергомоцистеїнемії у розвитку серцево-судинних, цереброваскулярних і тромбоемболічних захворювань [10, 11] та випадок розвитку інсульту при підвищеному рівні гомоцистеїну [12], хоча і не було описаних випадків про вплив метотрексату на розвиток ішемічного інфаркту головного мозку, що вказано на унікальність описаного нами клінічного випадку розвитку інфаркту головного мозку у зв'язку з прийомом метотрексату при системному склерозі. Окрім того, гіпергомоцистеїнемія у даному випадку може пояснити розвиток важкої гіпертонічної хвороби, що є обтяжливим фактором ризику інфаркту головного мозку.

Проведена терапія (антигіпертензивна, антитромбоцитарна, ліпідознижуюча) показала ефективність при лікуванні цієї пацієнтки, що може вказувати відсутність необхідності специфічної терапії для нормалізації рівня го-

моцистейну, що підтверджується літературними даними [10].

Висновки

Прийом метотрексату при системній локальній склеродермії за рахунок блокування дигідрофолатредуктази, що веде до гіпергомоцистемії, яка значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань. У нашої пацієнтки спостерігався розвиток ішемічного інфаркту головного мозку в басейні лівої середньої мозкової артерії, що підтвердилось при огляді (виявлено контрлатеральний правобічний монопарез, контрлатеральна моногіпестезія, легка дизартрія), нейровізуалізації (КТ-ознаки стенозування M1 сегменту лівої середньої мозкової артерії на КТА, гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом у лівій лобній частці та хронічна церебральна мікроангіопатія у вигляді поодиноких осередків гліозу в супратенторіальних відділах головного мозку на МРТ) і даних інструментального та лабораторних досліджень (гіперхолестеринемія, гіперліпопротеїнемія за рахунок ЛПНЩ, гіпергомоцистемія). До того ж діагностика вказала на найбільш ймовірні причини розвитку інсульту – гіпергомоцистемія

та вазопатична дія при системній локальній склеродермії. Проведена терапія (антитромбоцитарна терапія, антигіпертензивна терапія, ліпідознижуюча терапія, прийом фолієвої кислоти, комплексу вітамінів групи В (В6, В12) та метотрексату) показало високу ефективність в даному клінічному випадку.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Згода пацієнта на публікацію матеріалів клінічного випадку була отримана. Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів:

[0009-0008-6221-895X](https://orcid.org/0009-0008-6221-895X) (B, C, D, F) Roman Syrvatka

[0000-0001-8300-7117](https://orcid.org/0000-0001-8300-7117) (A, B, E, F) Ganna Trepet

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

ЛІТЕРАТУРА:

1. Efrimescu, C. I., Donnelly, S., & Buggy, D. J. (2023). Systemic sclerosis. Part I: epidemiology, diagnosis and therapy. *BJA education*, 23(2), 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2022.10.004>
2. Benkirane, A., Mulquin, N., & London, F. (2022). Methotrexate-Induced Stroke-Like Encephalopathy: Beware the Stroke Mimic. *Journal of the Belgian Society of Radiology*, 106(1), 98. <https://doi.org/10.5334/jbsr.2935>
3. Śliwa-Tytka, P., Kaczmarek, A., Lejman, M., & Zawitkowska, J. (2022). Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy. *International journal of molecular sciences*, 23(10), 5515. <https://doi.org/10.3390/ijms23105515>
4. Schiavi, C., Marri, L., & Negrini, S. (2023). Arterial thrombosis triggered by methotrexate-induced hyperhomocysteinemia in a systemic lupus erythematosus patient with antiphospholipid antibodies. *Thrombosis journal*, 21(1), 113. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00557-5>
5. Poddar R. (2021). Hyperhomocysteinemia is an emerging comorbidity in ischemic stroke. *Experimental neurology*, 336, 113541. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113541>
6. Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». (2024). Організація надання допомоги при гострому ішемічному інсульті: Клінічна настанова, заснована на доказах. Міністерство охорони здоров'я України. Отримано з https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/06/2024_-kn-gostryj-ii.pdf
7. Міністерство охорони здоров'я України. (2024). Стандарт медичної допомоги: ішемічний інсульт (Наказ МОЗ України від 20 червня 2024 року №1070). Отримано з https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/06/1070_20062024_smd.pdf
8. Bedoui, Y., Guillot, X., Sélambarom, J., Guiraud, P., Giry, C., Jaffar-Bandjee, M. C., Ralandison, S., & Gasque, P. (2019). Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *International journal of molecular sciences*, 20(20), 5023. <https://doi.org/10.3390/ijms20205023>

9. Yuan, D., Chu, J., Lin, H., Zhu, G., Qian, J., Yu, Y., Yao, T., Ping, F., Chen, F., & Liu, X. (2023). Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 1109445. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1109445>
10. Schiavi, C., Marri, L., & Negrini, S. (2023). Arterial thrombosis triggered by methotrexate-induced hyperhomocysteinemia in a systemic lupus erythematosus patient with antiphospholipid antibodies. *Thrombosis journal*, 21(1), 113. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00557-5>
11. Son P, Lewis L. Hyperhomocysteinemia. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554408/>
12. Rafay, A., Abdul Fatir, C., Hiba, H. T., Jamil, M., & Talha Awan, M. (2024). Hyperhomocysteinemia Presenting as Stroke in a Young Individual: A Case Report. *Cureus*, 16(1), e52381. <https://doi.org/10.7759/cureus.52381>

Development of cerebral infarction associated with methotrexate in systemic local scleroderma: a clinical case

Roman Syrvatka, Ganna Trepet

Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Roman Syrvatka

romansyrvatka1@gmail.com

Abstract: *systemic sclerosis is a systemic disease affecting connective tissue and small blood vessels, with an incidence of 7 to 33 cases per 100,000 population in Europe. The drug of choice for the treatment of skin changes (systemic localized scleroderma) in systemic sclerosis is methotrexate. One of its side effects is hyperhomocysteinemia, which additionally damages the vessels and leads to atherosclerosis, thrombosis, and, accordingly, the development of cardiovascular and cerebrovascular diseases, in particular stroke. We aimed to investigate the pathogenetic component, the plan of diagnostic studies, and the tactics of treatment of a patient with ischemic cerebral infarction in the basin of the left middle cerebral artery in connection with the administration of methotrexate (10 mg once a week) in systemic localized scleroderma. Examination revealed mono paresis and hypoesthesia in the right upper limb and mild speech impairment; neuroimaging revealed signs of stenosis of the left middle cerebral artery and an ischemic focus of acute circulatory disturbance in the left frontal lobe, as well as hyperhomocysteinemia (17 $\mu\text{mol/l}$). The patient was admitted to the hospital due to symptoms that continued for more than 24 hours, prompting the initiation of the following therapeutic measures: antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid 100 mg 1 time/day), normalization of blood pressure (perindopril arginine (5 mg)/indapamide (1.25 mg) 1 time/day), normalization of hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia (simvastatin 20 mg 1 time/day), normalization of homocysteine levels (folic acid one capsule twice a day, B vitamin complex). The effectiveness of the treatment was confirmed by the absolute absence of neurological symptoms at the time of discharge.*

Keywords: [Ischemic Stroke](#); [Localized Scleroderma](#); [Methotrexate](#); [Hyperhomocysteinemia](#); [Folic Acid](#).



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).