

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-169-176
УДК: 616-006.441



Для цитирования: Терехова А.Ю., Галицына А.Б., Челмаков А.М., Фалалеева Н.А., Шуваев В.А., Даниленко А.А., Гераськина М.М., Агабабян Т.А., Рипп В.О., Манаенков Д.А., Иванов С.А. Особенности течения CLOCC-синдрома у больной В-лимфобластной лимфомой. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 169–176. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-169-176

For citation: Terekhova A.Yu., Galitsyna A.B., Chelmakov A.M., Falaleeva N.A., Shuvaev V.A., Danilenko A.A., Geraskina M.M., Agababyan T.A., Ripp V.O., Manaenkov D.A., Ivanov S.A. Features of CLOCC syndrome in the patient B-lymphoblastic lymphoma. A case report. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 169–176. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-169-176

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ CLOCC-СИНДРОМА У БОЛЬНОЙ В-ЛИМФОБЛАСТНОЙ ЛИМФОМОЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.Ю. Терехова^{1,2}, А.Б. Галицына², А.М. Челмаков¹, Н.А. Фалалеева^{1,2},
В.А. Шуваев^{1,2}, А.А. Даниленко¹, М.М. Гераськина^{2,3}, Т.А. Агабабян^{1,2},
В.О. Рипп¹, Д.А. Манаенков¹, С.А. Иванов^{1,2}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

²Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
ядерный университет «МИФИ»

Россия, 249039, г. Обнинск, тер. Студгородок, 1

³ФГБУЗ «Клиническая больница № 8 Федерального медико-биологического агентства»
Россия, 249032, г. Обнинск, пр. Ленина, 85

Аннотация

Введение. Синдром цитотоксического поражения мозолистого тела (CLOCC-синдром) представляет собой редкую неврологическую патологию, патогенез которой изучен не в полной мере. CLOCC-синдром, развивающийся у онкологических пациентов, является серьезной сопутствующей патологией, осложняющей лечение основного заболевания. **Описание клинического случая.** Пациентка Н., 34 года, обратилась в августе 2023 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с установленным по месту жительства диагнозом: плазмобластная лимфома IV стадии. Учитывая тяжесть состояния пациентки, незамедлительно была инициирована цитостатическая противоопухолевая терапия в режиме ЕРОСН с интратекальным введением цитостатиков с целью профилактики нейтролейкемии. На фоне манифестировавших в процессе лечения инфекционных осложнений в виде фебрильной нейтропении и энтероколита возникли неврологические расстройства, которые в совокупности с МР-картиной трактовались как CLOCC-синдром. Данные изменения регрессировали в течение нескольких дней в процессе лечения десмопрессином, массивной дегидратационной терапии растворами кристаллоидов и глюкозы. После пересмотра гистологических препаратов биоптата пораженного лимфатического узла с места жительства при проведении морфологического и иммуногистохимического исследований картина соответствовала В-лимфобластной лимфоме, вследствие чего была скорректирована противоопухолевая терапия. **Заключение.** В качестве причины развития CLOCC-синдрома у этой больной можно предполагать совокупность повреждающего действия цитостатиков на ткани головного мозга и нарушения баланса электролитов.

Ключевые слова: онкология, онкогематология, неврология, лимфома, неходжкинская лимфома, CLOCC-синдром.

FEATURES OF CLOCC SYNDROME IN THE PATIENT B-LYMPHOBLASTIC LYMPHOMA. A CASE REPORT

A.Yu. Terekhova^{1,2}, A.B. Galitsyna², A.M. Chelmakov¹, N.A. Falaleeva^{1,2},
V.A. Shuvaev^{1,2}, A.A. Danilenko¹, M.M. Geraskina^{2,3}, T.A. Agababyan^{1,2},
V.O. Ripp¹, D.A. Manaenkov¹, S.A. Ivanov^{1,2}

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia

10, Marshal Zhukov St., Obninsk, 249031, Russia

²Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI”

1, Studgorodok, Obninsk, 249039, Russia

³Clinical Hospital No. 8 of the Federal Medical and Biological Agency

85, Lenin Ave., Obninsk, 249032, Russia

Abstract

Introduction. Cytotoxic corpus callosum syndrome (CLOCC syndrome) is a rare neurological pathology, the pathogenesis of which has not been fully studied. The CLOCC syndrome, which develops in cancer patients, is a serious concomitant pathology that complicates anti-cancer treatment. **Description of the clinical case.** A 34 year-old female patient was admitted to the A. F. Tsyba MRRC in August 2023 with a diagnosis of stage IV plasmoblastic lymphoma established at her place of residence. Taking into account the severity of the patient's disease, EPOCH chemotherapy with intrathecal administration of cytostatics was immediately initiated to prevent neuroleukemia. Infectious complications (febrile neutropenia and enterocolitis) that developed during therapy caused neurological disorders, which together with MRI findings, were assessed as CLOCC syndrome. These changes regressed over several days during desmopressin treatment and massive dehydration therapy with crystalloid and glucose solutions. Histological re-examination of the first biopsy specimen and immunohistochemical studies revealed B-lymphoblastic lymphoma, which led to a correction of the further therapy plan. **Conclusion.** The cause of the development of CLOCC syndrome in this patient can be assumed to be a combination of the damaging effects of cytostatics on brain tissue and electrolyte imbalance.

Key words: oncology, oncohematology, neurology, lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, CLOCC syndrome.

Введение

Синдром цитотоксического поражения мозолистого тела (cytotoxic lesions of the corpus callosum, CLOCC-синдром) представляет собой комплекс неврологических нарушений, обусловленных поражением мозолистого тела. Мозолистое тело состоит из участков белого вещества головного мозга, ответственных за межполушарную коммуникацию и координацию. Анатомически в мозолистом теле различают терминальную пластинку, клюв, ствол, колено и утолщение [1]. Транзиторные поражения мозолистого тела с уменьшением диффузионного сигнала при МРТ впервые зарегистрированы у больных эпилепсией в конце 1990-х – начале 2000-х гг. [2–4]. Позже схожая картина была обнаружена у пациентов, инфицированных ротавирусом, кишечной палочкой, вирусом кори и сальмонеллами [5, 6]. В отличие от первичного поражения мозолистого тела при энцефаломиелите, острой артериальной ишемии, мультиформной глиобластоме и др., CLOCC-синдром является следствием только вторичного поражения мозолистого тела, которое, как правило, обратимо.

Развитие CLOCC-синдрома обусловлено нарушением биохимических процессов в головном

мозге, поддерживаемых сложным механизмом взаиморегулирования уровня цитокинов [7, 8]. При травмах, инфекциях и воспалении активизирующиеся макрофаги выделяют цитокины воспаления – интерлейкины IL-1 и IL-6, запуская каскад, который, в свою очередь, приводит к активации моноцитов, также выделяющих IL-1 и IL-6. Поврежденные цитокинами клетки эндотелия сосудов начинают вырабатывать фактор некроза опухоли (TNF-α), усугубляющий течение воспалительного процесса. Кроме того, в результате повреждения клеток эндотелия гематоэнцефалический барьер теряет способность предохранять головной мозг от проникновения ксенобиотиков [9, 10]. Действие IL-6 на астроциты вызывает высвобождение и блокирование обратного захвата глутамата, повышая его концентрацию во внеклеточном пространстве [11]. Одновременно с этим происходит выделение цитокинов макрофагами центральной нервной системы (ЦНС), что еще больше усугубляет патологический процесс. Концентрация внеклеточного глутамата возрастает в десятки раз, что приводит к обратному поступлению воды в астроциты и нейроны и, как следствие, развитию цитотоксического отека [12].

Повышенная уязвимость мозолистого тела по сравнению с другими структурами головного мозга обусловлена тем, что нейроны, астроциты и дендроциты мозолистого тела имеют гораздо большую плотность рецепторов цитокинов, глутамата, активных аминокислот и токсинов [13]. Именно это обстоятельство является причиной избирательного поражения мозолистого тела по сравнению с другими структурами головного мозга [14–16]. К наиболее частым причинам развития CLOCC-синдрома относятся медикаментозная терапия, злокачественные новообразования, инфекционные процессы, субарахноидальные кровоизлияния, метаболические нарушения, травмы головы. Таким образом, CLOCC-синдром является редкой и грозной с точки зрения прогноза патологией, при столкновении с которой крайне важна максимально корректная терапевтическая тактика. Представленный нами клинический случай в полной мере отражает этапы лечения, необходимые для разрешения данного состояния.

Описание клинического случая

У больной Н., в возрасте 34 лет, в мае 2023 г. появились боли в области спины. При МРТ органов грудной полости обнаружена лимфаденопатия шейных лимфатических узлов и перелом 12-го грудного позвонка. В августе 2023 г. по месту жительства выполнена биопсия шейного лимфатического узла. Морфо-иммуногистохимическая картина соответствовала плазмобластной лимфоме. Распространенность опухолевого процесса, согласно данным ПЭТ-КТ, включала в себя поражение шейных, внутригрудных, подмышечных, субпекторальных, абдоминальных, забрюшинных лимфатических узлов, почек, щитовидной железы, поджелудочной железы, миокарда, многофокусное поражение костей с остеодеструкцией.

В сентябре 2023 г. больная поступила в отделение лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ для противоопухолевого лечения. Состояние на момент госпитализации расценивалось как тяжелое, что было обусловлено распространенностью опухолевого процесса и его осложнениями в виде выраженной дыхательной недостаточности, вызванной массивным гидротораксом, симптомами опухолевой интоксикации, выраженным болевым синдромом. Данных за поражение костного мозга по результатам миелограммы и иммунофенотипирования получено не было. Неврологическая симптоматика отсутствовала, менингеальных знаков не обнаруживалось. В биохимическом анализе крови уровни натрия, калия, кальция находились в пределах референсных значений. При исследовании ликвора обнаружен цитоз – 6 кл/мкл. Таким образом, был сформулирован диагноз: плазмобластная лимфома IVA с поражением шейных, внутригрудных, левых подмышечных, левых субпекторальных,

абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов, почек, щитовидной железы, поджелудочной железы, миокарда, с многофокусным поражением костей скелета, центральной нервной системы. Незамедлительно было инициировано начало противоопухолевой терапии по схеме ЕРОСН.

С 23.09.23 по 27.09.23 проведен 1-й цикл химиотерапии. Проведено лечение нейтролейкемии, состоявшее из 4 последовательных интратекальных введений цитостатиков (метотрексат – 15 мг, цитарабин – 30 мг) и дексаметазона – 4 мг. Ликвидация цитоза достигнута в результате первого введения противоопухолевых препаратов.

На 6-е сут после завершения цикла состояние пациентки резко ухудшилось. На фоне развившейся нейтропении появилась лихорадка, диарея (до 7 раз в сут), рвота, боли в животе, гипотензия. Диагностированы энтероколит, эрозивно-язвенный эзофагит, подтвержденные эндоскопически. Проводилась антибактериальная терапия меропенемом, ванкомицином. Течение заболевания осложнилось развитием гранулоцитопении IV степени, тромбоцитопении III степени, анемии III степени. Проводилась стимулирующая гранулоцитопоза с помощью подкожных инъекций филграстима, продолжалась назначенная антибиотикотерапия, трансфузия тромбоцитарной взвеси и эритроцитарной массы.

На 11-е сут после завершения цикла химиотерапии отмечалось резкое ухудшение состояния в виде нарушения сознания вплоть до оглушения, дезориентации в пространстве и времени, отсутствия критики к собственному состоянию, выраженной ригидности задних мышц шеи, в связи с чем она была переведена в отделение интенсивной терапии. После осмотра неврологом констатировано сочетание PRES-синдрома (синдром задней обратимой энцефалопатии) и осмотического демиелинизирующего синдрома. По данным МРТ головного мозга органической патологии не обнаружено. В крови отмечалось повышение уровня натрия до 180 ммоль/л. С учетом признаков дегидратации состояние было расценено как гиповолемическая гипернатриемия на фоне многократной рвоты. Проводилась массивная инфузионная терапия растворами кристаллоидов и 5 % глюкозы, однако коррекция дефицита жидкости сопровождалась развитием полиурии (6300 мл светлой мочи в сут), сохранялась гипернатриемия (175 ммоль/л). Был заподозрен несахарный диабет центрального генеза. Проводилась терапия десмопрессинном, продолжался диагностический поиск причин нарушения.

При контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением, проведенной через сутки, в области валика мозолистого тела был обнаружен участок цитотоксического отека овоидной формы, размерами 0,9×0,9 см, с присущими ему сигнальными характеристиками: повышенный сигнал на последовательности инверсии-восстановления

с подавлением сигнала от жидкости (FLAIR – fluid attenuation inversion recovery), сниженный сигнал на T1-ВИ (T1-взвешенные изображения), выраженная рестрикция диффузии на диффузионно-взвешенных изображениях (DWI – diffusion-weighted images) и отсутствие накопления контрастного препарата (рис. 1А). В спинномозговой жидкости, взятой в этот же день, цитоз составил 1 кл/мл. На фоне терапии десмопрессином наблюдалось небольшое снижение концентрации натрия (167 ммоль/л), однако нарушение сознания сохранялось. При очередной МРТ, проведенной через 2 сут, участок цитотоксического отека в области валика мозолистого тела увеличился до 1,7×1,4×1,2 см, отмечалось также появление участков с аналогичными сигнальными характеристиками в ножках мозжечка и субкортикальных отделах обеих лобных долей (рис. 1Б). Таким образом, у пациентки имелась клиническая картина CLOCC-синдрома, подтвержденного данными МРТ. При исследовании ликвора относительно полиомавирусов ДНК вируса не обнаружена. На 5-й день от развития неврологической симптоматики наступило быстрое восстановление сознания до ясного, вернулась способность ориентирования в пространстве, време-

ни, осознание собственной личности. По данным контрольной МРТ через 7 сут определялся регресс участков цитотоксического отека в ножках мозжечка и лобных долях, уменьшение размеров очага в валике мозолистого тела с регрессией признаков рестрикции диффузии и повышением измеряемого коэффициента диффузии (рис. 1В). Учитывая нормализацию клинической картины, МРТ головного мозга в дальнейшем не проводилась. Наблюдалась нормализация уровня натрия (145 ммоль/л).

После пересмотра гистологических препаратов биоптата пораженного лимфатического узла, полученного по месту жительства, при иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли выявлена экспрессия CD10, PAX5, TdT и не выявлена экспрессия CD1a, CD3, CD34, CD7, что соответствовало картине В-лимфобластной лимфомы. Установлен окончательный диагноз: В-лимфобластная лимфома, ВП-иммуновариант, стадия IVA (по Ann-Arbor) с вовлечением шейных, внутригрудных, левых подмышечных, левых субпекторальных, абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов, почек, щитовидной железы, поджелудочной железы, миокарда, с многофокусным поражением костей скелета. С учетом

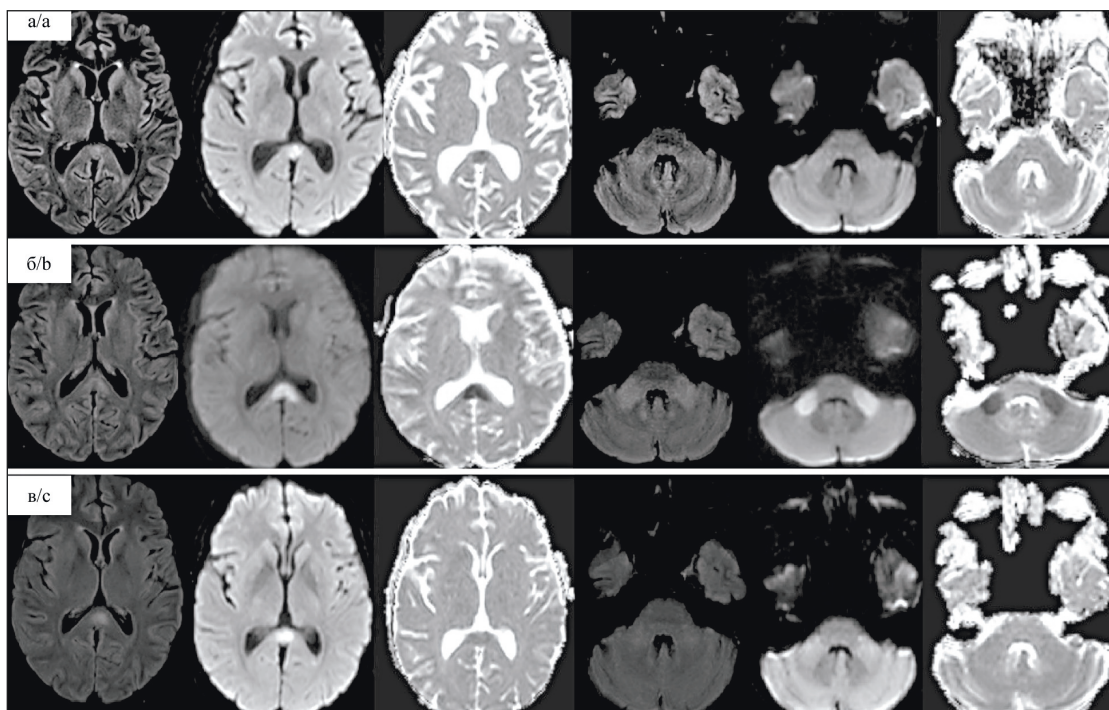


Рис. 1. МРТ-исследование головного мозга: А – первичное МРТ- исследование, при котором визуализируется очаг цитотоксического отека в валике мозолистого тела с умеренной рестрикцией диффузии; Б – исследование через 2 сут: отмечается увеличение размеров очага в валике мозолистого тела, нарастание признаков рестрикции диффузии и появление аналогичных участков в ножках мозжечка; В – контрольное МРТ- исследование через 7 сут на фоне положительной клинической динамики: изменения в ножках мозжечка регрессировали, очаг в мозолистом теле сократился в размерах с частичной регрессией признаков рестрикции диффузии. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. MRI examination of the brain: A – primary MRI examination, in which the focus of cytotoxic edema in the corpus callosum roller with moderate restriction of diffusion is visualized; B – examination after 2 days: there is an increase in the size of the lesion in the corpus callosum roller, an increase in signs of restriction of diffusion and the appearance of similar areas in the legs of the cerebellum;

C – control MRI examination on day 7 against the background of positive clinical dynamics: changes in the cerebellar pedicles regressed, the focus in the corpus callosum decreased in size with partial regression of signs of restriction of diffusion.

Note: created by the authors

диагноза, выраженной клинической картины и прогрессирования заболевания дальнейшее лечение проводилось по схеме Hyper-CVAD/MTX-Ara-C.

Межцикловой период был существенно увеличен в связи с длительной цитопенией. В дальнейшем, 15.01.2024 в гемограмме появились признаки лейкомизации, при исследовании костного мозга среди миелокариоцитов было установлено 80 % патологических В-клеток с иммунофенотипом CD19++CD20-CD45lowCD10+CD38+CD34-TdT-, CD79b-, cyCD79a+, с IgM+, что соответствовало поражению при В-лимфобластной лимфоме. Стремительно нарастали симптомы полиорганной недостаточности, что сделало невозможным проведение противоопухолевого лечения, дальнейшее лечение ограничено симптоматической терапией, смерть пациентки наступила от прогрессирования заболевания. В связи с отказом родственников от вскрытия посмертное патологоанатомическое исследование не проводилось.

Обсуждение

Развитие CLOCC-синдрома у данной больной имеет, вероятнее всего, полиэтиологичный генез. Литературные данные свидетельствуют о возможности развития CLOCC-синдрома как на фоне химиотерапии, особенно при интратекальном введении цитостатиков [17], так и при терапии кортикостероидами [18].

Уже первый цикл химиотерапии больной осложнился нейтропенией IV степени, на фоне которой развился энтероколит, сопровождавшийся многократной рвотой и интенсивной диареей. Появление через несколько дней от начала рвоты и диареи неврологической симптоматики было расценено как проявление гиповолемической натриемии вследствие дегидратации. Признаков органического поражения головного мозга по данным МРТ, проведенной на этом этапе, не обнаружено. В литературе описаны случаи развития CLOCC-синдрома на фоне метаболических нарушений с дальнейшим развитием отека мозолистого тела [19–21]. По всей вероятности, патогенетическую роль в этих случаях играет совокупное воздействие меркаптанов, фенолов, жирных кислот и аммиака. Эти вещества вызывают цитотоксическое поражение астроцитов и нейронов, вследствие чего происходит высвобождение цитокинов, стимулирующих повышение уровня глутамата. Появление характерных неврологических симптомов свидетельствует о развивающемся отеке мозолистого тела [19–21]. Необходимо отметить, что при МРТ головного мозга снижение диффузии, отражающее цитотоксический отек, регистрируется только в острой фазе.

Полиурия, развившаяся на фоне инфузионной терапии растворами кристаллоидов и 5 % глюкозы при сохранявшейся гипернатриемии, позволила заподозрить нарушение центральной регуляции баланса жидкости вследствие развития централь-

ного несахарного диабета. Появление на 11-е сут после окончания цикла химиотерапии клинических признаков демиелинизирующего синдрома, обнаружение при МРТ отека валика мозолистого тела позволили констатировать наличие CLOCC-синдрома.

Проводившийся нами поиск причин развития CLOCC-синдрома был направлен, прежде всего, на исключение вирусной его этиологии, так как и плазмобластная лимфома, предполагаемая вначале, и В-лимфобластная лимфома часто ассоциируются с ВИЧ-инфицированием. В литературе имеются описания случаев развития демиелинизации с прогрессирующим асимметричным поражением головного мозга при инфицировании JC-вирусом, который часто ассоциируется со СПИД [22]. Схожие МРТ-изменения могут быть обусловлены также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией вследствие реактивации ВК-вирусов (полиомавирусы), JC-вируса. Дополнительным основанием для подозрения относительно вирусной этиологии CLOCC-синдрома была существенная лимфоцитопения, развившаяся одновременно с другими цитопениями. Тем не менее ДНК вирусов в ликворе не обнаружено.

Наконец, прогрессирующая демиелинизация была зарегистрирована у пациентки в периоде прерывания противоопухолевого лечения, что позволяло предполагать развитие опухолевой инфильтрации головного мозга, не регистрируемой с помощью МРТ. Связь между развитием CLOCC-синдрома и злокачественными опухолями головного мозга, непосредственно не затрагивающими мозолистое тело, хорошо представлена в литературе [23–25]. Развитие CLOCC-синдрома при опухолях ЦНС обусловлено, вероятно, инфильтрацией злокачественными клетками оболочек мозга, что приводит к выбросу цитокинов в ликвор [23]. Таким образом, у пациентки имелось сочетание центрального несахарного диабета и CLOCC-синдрома. Этиология развития этих двух осложнений противоопухолевой терапии связана, по все вероятности, прежде всего с интратекальным введением метотрексата, что подтверждается имеющимися в литературе данными [26].

Заключение

Развитие CLOCC-синдрома у онкологического больного является редким и серьезным осложнением лечения, вынуждающим вносить существенные коррективы в терапию основного заболевания. Его манифестация проявляется тяжелой симптоматикой с плохо предсказуемым исходом, поэтому ведение пациента с CLOCC-синдромом, протекающим на фоне онкологического заболевания, является очень сложной задачей. В представленном нами клиническом примере продемонстрирована тактика лечения такого больного, которая может оказаться полезной для практикующих врачей-онкологов и гематологов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Filippi C.G., Cauley K.A. Lesions of the corpus callosum and other commissural fibers: diffusion tensor studies. *Semin Ultrasound CT MR*. 2014; 35(5): 445–58. doi: 10.1053/j.sult.2014.06.004.
2. Kim S.S., Chang K.H., Kim S.T., Suh D.C., Cheon J.E., Jeong S.W., Han M.H., Lee S.K. Focal lesion in the splenium of the corpus callosum in epileptic patients: antiepileptic drug toxicity? *Am J Neuroradiol*. 1999; 20(1): 125–29.
3. Oster J., Doherty C., Grant P.E., Simon M., Cole A.J. Diffusion-weighted imaging abnormalities in the splenium after seizures. *Epilepsia*. 2003; 44(6): 852–54. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.40902.x.
4. Maeda M., Shiroyama T., Tsukahara H., Shimono T., Aoki S., Takeda K. Transient splenial lesion of the corpus callosum associated with antiepileptic drugs: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*. 2003; 13(8): 1902–6. doi: 10.1007/s00330-002-1679-5.
5. Takahashi I., Yano H., Kinjo M. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) following influenza virus infection. *BMJ Case Rep*. 2020; 13(5). doi: 10.1136/bcr-2020-235461.
6. Karampatsas K., Spyridou C., Morrison I.R., Tong C.Y., Prendergast A.J. Rotavirus-associated mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)-case report and review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 446. doi: 10.1186/s12879-015-1192-5.
7. Miller A.H., Haroon E., Raison C.L., Felger J.C. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety*. 2013; 30(4): 297–306. doi: 10.1002/da.22084.
8. Berczi L., Szentivanyi A., editors. *Neuroimmune Biology*. (Christopher P. Phelps, Elena A. Korneva, editors. Cytokines and the Brain; vol. 6. Amsterdam: Elsevier Science; c2008. 575 p. ISBN: 9780444530417).
9. Leonoudakis D., Braithwaite S.P., Beattie M.S., Beattie E.C. TNFalpha-induced AMPA-receptor trafficking in CNS neurons; relevance to excitotoxicity? *Neuron Glia Biol*. 2004; 1(3): 263–73. doi: 10.1017/S1740925X05000608.
10. Kim Y.S., Honkaniemi J., Sharp F.R., Täuber M.G. Expression of proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta in the brain during experimental group B streptococcal meningitis. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004; 128(1): 95–102. doi: 10.1016/j.molbrainres.2004.06.009.
11. Prow N.A., Irani D.N. The inflammatory cytokine, interleukin-1 beta, mediates loss of astroglial glutamate transport and drives excitotoxic motor neuron injury in the spinal cord during acute viral encephalomyelitis. *J Neurochem*. 2008; 105(4): 1276–86. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05230.x.
12. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012; 76(1): 16–32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
13. Andersen J.V. The Glutamate/GABA-Glutamine Cycle: Insights, Updates, and Advances. *J Neurochem*. 2025; 169(3). doi: 10.1111/jnc.70029.
14. Moritani T., Smoker W.R., Sato Y., Numaguchi Y., Westesson P.L. Diffusion-weighted imaging of acute excitotoxic brain injury. *Am J Neuroradiol*. 2005; 26(2): 216–28.
15. Castiglione J.I., Ricciardi M.E., Bensi C. Cytotoxic lesion of the corpus callosum in a patient with aphasic status epilepticus. *J Applied Cognitive Neuroscience*. 2020; 1(1): 98–100. doi: 10.17981/JACN.1.1.2020.15.
16. Turtzo L.C., Luby M., Jikaria N., Griffin A.D., Greenman D., Bokkers R.P.H., Parikh G., Peterkin N., Whiting M., Latour L.L. Cytotoxic Edema Associated with Hemorrhage Predicts Poor Outcome after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2021; 38(22): 3107–18. doi: 10.1089/neu.2021.0037.
17. Xu Z., Zhou Z., Jang W., Tian J., Hou G. Reversible splenial lesion syndrome with mental disorders as only manifestation. *BMC Neurol*. 2021; 21(1): 356. doi: 10.1186/s12883-021-02391-6.
18. Renard D., Bonafe A., Heroum C. Transient lesion in the splenium of the corpus callosum after oral corticoid therapy. *Eur J Neurol*. 2007; 14(8): 19–20. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01872.x.
19. Butterworth R.F. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol*. 2015; 5(s1): 96–103. doi: 10.1016/j.jceh.2014.02.004.
20. Orhan Varoglu A., Avarisli A., Keskin H., Darici D. The risk factors affecting the persistence of corpus callosum splenium lesions. *Acta Radiol*. 2024; 65(9): 1101–8. doi: 10.1177/02841851241267147.
21. Jayakumar A.R., Rama Rao K.V., Norenberg M.D. Neuroinflammation in hepatic encephalopathy: mechanistic aspects. *J Clin Exp Hepatol*. 2015; 5(Suppl 1): 21–28. doi: 10.1016/j.jceh.2014.07.006.
22. Rocchi A., Sariyer I.K., Berger J.R. Revisiting JC virus and progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2023; 29(5): 524–37. doi: 10.1007/s13365-023-01164-w.
23. Tetsuka S. Reversible lesion in the splenium of the corpus callosum. *Brain Behav*. 2019; 9(11). doi: 10.1002/brb3.1440.
24. Park M.K., Hwang S.H., Jung S., Hong S.S., Kwon S.B. Lesions in the splenium of the corpus callosum: Clinical and radiological implications. *Neurology Asia*. 2014; 19(1): 79–88.
25. Förster A., Apfaltrer P., Al-Zghloul M., Wenz H., Alonso A., Groden C. Diffusion Restricted Lesions in the Splenium of the Corpus Callosum. *In Vivo*. 2022; 36(3): 1354–59. doi: 10.21873/in vivo.12838.
26. Aoshima M., Nagayama K., Takeshita K., Ajima H., Orikasa S., Iwazaki A., Takatori H., Oki Y. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder with hypopituitarism and central diabetes insipidus. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019. doi: 10.1530/EDM-19-0082.

Поступила/Received 25.08.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 07.04.2025

Принята к публикации/Accepted 24.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Терехова Алена Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и лекарственного лечения гемобластозов, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; доцент кафедры внутренних болезней, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3460-8078. ORCID: 0000-0002-7458-0269.

Галицына Анастасия Борисовна, студентка, медицинский факультет, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4133-3863. ORCID: 0009-0009-0188-8420.

Челмаков Андрей Максимович, гематолог отделения лучевого и лекарственного лечения гемобластозов, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0009-0001-0236-1390.

Фалалеева Наталья Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделом противоопухолевого лекарственного лечения злокачественных новообразований, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; профессор кафедры внутренних болезней, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1431-5452. ORCID: 0000-0002-0023-4216.

Шуваев Василий Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением лучевого и лекарственного лечения гемобластозов, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; профессор кафедры внутренних болезней, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9654-1733. ORCID: 0000-0003-3536-0770.

Даниленко Анатолий Александрович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и лекарственного лечения гемобластозов, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-6798-6076.

Гераськина Мария Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; заведующая отделением неврологии, ФГБУЗ «Клиническая больница № 8 Федерального медико-биологического агентства» (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9843-4319. ORCID: 0009-0005-0064-4767.

Агабабян Татев Артаковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; доцент кафедры радионуклидной медицины, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5752-3393. ORCID: 0000-0002-9971-3451.

Рипп Владислав Олегович, рентгенолог отделения лучевой диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-8970-4212.

Манаенков Даниил Артурович, онколог отделения трансплантации костного мозга, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1648-4389. ORCID: 0000-0002-3094-6038.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; профессор кафедры радионуклидной медицины, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4264-5167. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

ВКЛАД АВТОРОВ

Терехова Алена Юрьевна: разработка концепции и анализ научной работы, написание и критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Галицына Анастасия Борисовна: разработка концепции и анализ научной работы, написание статьи.

Челмаков Андрей Максимович: разработка концепции и анализ научного направления, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Фалалеева Наталья Александровна: разработка концепции и анализ научного направления, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шуваев Василий Анатольевич: разработка концепции и анализ научного направления, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Даниленко Анатолий Александрович: разработка концепции и анализ научного направления, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гераськина Мария Михайловна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Агабабян Татев Артаковна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Рипп Владислав Олегович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Манаенков Даниил Артурович: написание статьи, подбор литературного материала.

Иванов Сергей Анатольевич: разработка концепции и анализ научного направления, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

Информированное согласие пациента на публикацию получить невозможно по причине смерти пациента.

ABOUT THE AUTHORS

Alyona Yu. Terekhova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Radiation and Drug Treatment of Hemoblastosis, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of Internal Medicine, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI” (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7458-0269.

Anastasia B. Galitsyna, student, Faculty of Medicine, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI” (Obninsk, Russia). ORCID: 0009-0009-0188-8420.

Andrey M. Chelmakov, MD, Hematologist, Department of Radiation and Drug Treatment of Hemoblastosis, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0009-0001-0236-1390.

Natalia A. Falaleeva, MD, DSc, Head of the Departments of Antitumor Drug Treatment of Malignant Neoplasms, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia); Professor, Department Internal Medicine, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI” (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0023-4216.

Vasily A. Shuvaev, MD, DSc, Head of the Department of Radiation and Drug Treatment of Hemoblastosis, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Internal Medicine, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI” (Obninsk, Russia); Professor, I.A. Kassirsky and A.I. Vorobyov Department of Hematology and Transfusiology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3536-0770.

Anatoly A. Danilenko, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Radiation and Drug Treatment of Hemoblastosis, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6798-6076.

Maria M. Geraskina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI”; Head of the Department of Neurology, Clinical Hospital No. 8 of the Federal Medical and Biological Agency (Obninsk, Russia). ORCID: 0009-0005-0064-4767.

Tatev A. Agababyan, MD, PhD, Associate Professor, Department of Radionuclide Medicine, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI”; Head of the Department of Radiation Diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9971-3451.

Vladislav O. Ripp, MD, Radiologist, Department of Radiation Diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8970-4212.

Daniil A. Manaenkov, MD, Oncologist, Department of Bone Marrow Transplantation, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3094-6038.

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Radionuclide Medicine, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University “MEPhI” (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alyona Yu. Terekhova: development of the concept and analysis of scientific work, writing and critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Anastasia B. Galitsyna: concept development and analysis of scientific work, writing of the manuscript.

Andrey M. Chelmakov: study conception, data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Natalia A. Falaleeva: study conception, data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vasily A. Shuvaev: study conception, data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Anatoly A. Danilenko: study conception, data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Maria M. Geraskina: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Tatev A. Agababyan: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vladislav O. Ripp: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Daniil A. Manaenkov: writing of the manuscript, data collection.

Sergey A. Ivanov: study conception, data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Informed consent from the patient for publication could not be obtained due to the patient's death.