

## ЭПИЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТА С ХОДЖСКИНСКОЙ ЛИМФОМОЙ

**КАЗЕННОВ Дмитрий Александрович**

студент 5 курса, факультет «Лечебное дело»

**ВВЕДЕНСКАЯ Ирина Петровна**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней

ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»

г. Самара, Россия

Ходжкина лимфома – злокачественная опухоль лимфоидной ткани, вырабатывающие противовоспалительные цитокины, это интерлейкины 1,2, 5,6. При этом поражаются главные клетки иммунитета- лимфоциты. Заболевание чаще возникает в возрасте 16-35 л, как у нашего пациента. Интересное начало заболевания с развитием флегмоны головного мозга. Гистологическое заключение – наличие клеток Березовского – Штернберга –Рида, имеющие гигантскую форму, многоядерные.

**Ключевые слова:** Лимфома Ходжкина, клетки Рид-Березовского-Штернберга, флегмона головного мозга.

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это уникальное В-клеточное лимфопролиферативное злокачественное новообразование, имеющее критический патогенез, характеризующийся редкой популяцией клеток Ходжкина и Рида-Штернберга, окруженных многочисленными дисфункциональными иммунными клетками. Хотя системная химиотерапия с лучевой терапией или без нее значительно улуч-

шила прогноз большинства пациентов с ХЛЛ, подгруппа пациентов остается невосприимчивой к терапии первой линии или рецидивирует после достижения первоначального ответа. С углублением понимания биологии и микроокружения НЛ появились новые стратегии с заметной эффективностью и управляемой токсичностью, включая таргетную терапию, иммунотерапию и клеточную терапию. В настоящем обзоре обобщается прогресс, достигнутый в разработке новых методов лечения ГЛ, и обсуждаются будущие направления исследований в области терапии ГЛ [1].

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это лимфатическое новообразование, обычно обнаруживаемое в шейных лимфатических узлах. Заболевание является многофакторным, и в последние годы в области сосудистой биологии были изучены взаимосвязи между различными сосудистыми молекулами. Связь между сосудистой биологией и ГЛ сложна, и роль нескольких путей остается неясной. Белки, связанные с различными функциями в сосудистой биологии, включая цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-13 и IL-21), хемокины (CXCL10, CXCL12 и CCL21), молекулы адгезии (ELAM-1/VCAM-1) и факторы роста (BDNF/NT-3, рецептор тромбоцитарного фактора роста- $\alpha$ ), были связаны с опухолевой активностью. Заметные опухолевые активности включают индукцию паракринной активации NF- $\kappa$ B-зависимых путей, усиление регуляции молекул адгезии, амплификацию генома и эффективную потерю презентации антигена, опосредованную МНС-II. Модели доклинических исследований, в первую очередь те, в которых используются культуры клеток, были оптимизированы для НЛ. Модели на животных, особенно на мышах, также используются в качестве альтернативы сложным биологическим системам, при этом исследования в основном сосредоточены на оценке физиопатогенности заболевания. Эти биомолекулы требуют дальнейшего изучения, поскольку они могут пролить свет на неясные пути и служить мишенями для профилактических и/или лечебных мероприятий [2].

Дефицит злокачественных клеток Ходжкина и Рида-Штернберга затрудняет тканевое комплексное геномное профилирование классической лимфомы Ходжкина (ХЛЛ). Напротив, жидкие биопсии показывают многообещающие результаты для молекулярного профилирования ХЛЛ из-за относительно высоких уровней циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA)<sup>1-4</sup>. Здесь мы показываем, что представленность мутаций в плазме крови в большинстве случаев превышает объемную представленность опухоли, что делает ХЛЛ особенно пригодной для неинвазивного профилирования. Используя профили транскрипции одноклеточных опухолей scHL, мы демонстрируем, что выделение ctDNA Ходжкина и Рида-Штернберга формируется DNASE1L3, повышенная экспрессия которой, обусловленная микроокружением опухоли, приводит к высоким концентрациям ctDNA. Используя это понимание, выявив два различных геномных подтипа ХЛЛ с характерными клиническими и прогностическими коррелятами, а также различные транскрипционные и иммунологические профили. Кроме того, мы идентифицируем новый класс усекающих мутаций IL4R, которые зависят от передачи сигналов IL-13 и терапевтически нацелены на антитела, блокирующие IL-4Ra. Наконец, используя PhasED-seq<sup>5</sup>, мы демонстрируем клиническую ценность уровней ctDNA до лечения и во время лечения для продольного уточнения прогноза риска развития ХЛЛ и для выявления рентгенологически скрытого минимального остаточного заболевания. В совокупности эти результаты подтверждают полезность неинвазивных стратегий генотипирования и динамического мониторинга ХЛЛ, а также выявления молекулярно отличных подтипов, обладающих диагностическим, прогностическим и терапевтическим потенциалом [3].

**Цель работы.** Представить клинический пример пациента с флегмоной головного мозга, метастазом в мозг и Ходжкинской лимфомой

**Клинический пример.** Пациент А. 25 лет. Поступил в нейрохирургическое отделение с жалобами на сильные головные боли, тошноту, рвоту, повышение t до 39°, слабость, увеличение подчелюстных лимфатических узлов, гнойные выделения из носа.

Из анамнеза: 6.02.2024г были удалены 2 зуба, после того стали беспокоить заложенность носа и выделения слизисто-гнойного характера, периодически повышение температуры до 37,5°. 13.02.2024 появилась припухлость лба, которая стала нарастать и увеличиваться в размерах. 15.02.24г обратился в стационар, осмотрен врачом ЧЛХ предложено оперативное лечение, от которого пациент отказался. Рекомендовано прием амоксиклава 875 +125 мг, НПВС, антигистаминных препаратов. 16.02.2024г обратился в поликлинику по месту жительства. ОАК: лейкоциты  $26 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 76 г/л; эритроциты  $3,05 \cdot 10^{12}$  клеток/л, лимфоциты  $3,63 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $311 \cdot 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные 4%, сегментоядерные 70%, лимфоциты 20%, моноциты 6%,тромбоцитокрит 0,506, крупные тромбоциты  $124,6 \cdot 10^9$  СОЭ 65 мм/ч. Коагулограмма: АЧТВ 38,5 сек, протромбиновое время 11,2 сек, МНО 1,08. Биохимия крови: повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение гаптоглобина, ЛДГ, снижение сывороточного железа, повышение ферритина. УЗИ брюшной полости: печень КВР 189 мм, эхогенность паренхимы повышена, структура однородная. Поджелудочная железа: контуры ровные, размеры не изменены, эхогенность повышена. Селезёнка: контуры чёткие, ровные. Размеры: 136\* 85 мм. Эхогенность паренхимы не изменена, селезёночная вена не расширена. Заключение: Диффузные изменения печени, поджелудочной железы. Гепатоспленомегалия.

Рентгенография органов грудной клетки справа определяется расширение средостения в средней и верхней трети, в кардио-диафрагмальном углу определяется объёмное образование с чёткими ровными контурами, размерами 37\*43,5 мм. Сосудистый рисунок без изменений. Корни лёгких уплотнены.

Сердце и крупные сосуды без особенностей Заключение: R-картина расширения средостения справа (лимфоаденопатия лимфатических узлов средостения – лимфома. Образование в правом кардио- диафрагмальном углу (Tumor?).



Рисунок 1. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции.

Рентгенография околоносовых пазух: костно-травматических повреждений не выявлено. В обеих верхнечелюстных пазухах определяется тотальное затемнение за счёт выраженного отёка и утолщение слизистой. Дистрофических изменений не выявлено. Пневматизация остальных околоносовых пазух. Заключение: признаки двустороннего верхнечелюстного синусита. На фоне приёма терапии, эффекта от лечения не было, состояние ухудшилось: повышение температуры до  $39^{\circ}$ , сильные головные боли, рвота, двоение в глазах.

Обратился в ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина». КТ головного мозга: определяется образование неоднородной структуры, расположенное подпапоневротически с распространением эпидурально в лобной области с обеих сторон. Эпидуральный компонент справа до  $15*36*52$ мм, слева  $7*15*17$  мм. Структура неоднородная, с наличием участков мягко-тканной и жидкостной плотности. Определяется деструкция лобной кости слева. Определяется тотальное заполнение патологическим содержимым лобной пазухи. Определяется деструкция задней стенки лобной пазухи слева. Тотальное заполнение патологическим содержи-

мым передних и средних ячеек решетчатой кости, расплавление ячеек слева. Заполнение патологическим содержимым левой верхнечелюстной пазухи с выходом патологического содержимого в расширенное устье и левый носовой ход. В правой в/челюстной пазухе образование размерами 35\*25\*40 мм. Боковые желудочки мозга расширены. Заключение: образование черепа лобной области с распространением процесса эпидурально с обеих сторон и подпапоневротически, с деструкцией лобной кости слева метастаз лимфомы, с умеренным объёмным воздействием на прилежащую ткань мозга. Заполнением патологическим содержимым лобных пазух, левой верхне-челюстной, ячеек решетчатой кости. Метастаз в правую верхнечелюстную пазуху. КТ органов грудной клетки: В задне – базальных отделах нижних долей определяется субплевральная тяжистость. В средостении множественные увеличенные лимфатические узлы всех групп, максимальным размером до 52 мм. Увеличены л/узлы корней лёгких. Определяется уплотнение костной структуры тела грудины с наличием в верхнем 3 очагов деструкции. Увеличение периферических узлов в зоне сканирования шейных, подмышечных. Заключение: Лимфопролиферативный процесс с поражением л/узлов средостения. корней лёгких, периферических лимфатических узлов, шеи. Метастазы в тело грудины. Госпитализирован в нейрохирургическое отделение. ОАК: лейкоциты  $33 \cdot 10^9$ , гемоглобин 85г/л, гематокрит 28%, эритроциты  $3,2 \cdot 10^9$  нейтрофилы  $29 \cdot 10^9$ , лимфоциты  $6 \cdot 10^9$ , смешанная фракция: базофилы, эозинофилы, моноциты 1,9 (↑), тромбоциты  $449 \cdot 10^9$  СОЭ 57 мм/ч. СРБ - 179мг/л. Антитела к ВИЧ, анти-ВГС, анти- ВГВ не определяется. Коагулограмма: АЧТВ 38,6 (↑) сек, протромбиновое время 11,2 сек, активность протротромбина по Квику 87%, МНО 1,08 ЕД. УЗИ брюшной полости: В брюшной, плевральных полостях свободной жидкости не визуализируется. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: Поверхностные и глубокие вены проходимы. Данных за тромбоз не получено. гепатоспленомегалия. Проведено удаление увеличенных шейных лимфоузлов слева. Макропрепарат: 2 шейных л/узла аномальных размеров

4\*3см и 12 \*5см вишнёвого цвета, резко увеличен в размерах, образуя конгломерат эластичной консистенции, на разрезе однородный.

Гистология лимфоузлов: Строение лимфатического узла стёрто. Лимфоидная ткань вытеснена разрастанием лимфоидной ткани. Диффузное поражение лимфатического узла с утолщением капсулы. В толще узла появляются фиброзные прослойки, которые окружают нодулярные структуры, содержащие клетки Рид-Березовского-Штернберга.

Микропрепарат: Строения лимфатического узла стерто, лимфоидная ткань вытеснена клетками, среди которых крупные одноядерные клетки Ходжкина, многоядерные клетки Березовского-Рида-Штернберга, присутствуют также лимфоциты, плазмциты, эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты.

Операция: вскрытие и дренирование эпидуральных эмпием, подкожной флегмоны лобной и височной области. Дренирование лобных пазух. Удаление лимфомы лобных областей. Лобная, височная теменная кости на большем протяжении имеет узур. При выкусывании кость мягкая, наблюдается гнойное отделяемое из диплоэ. Резецированы передние стенки лобной пазухи слева и справа – получено гнойное отделяемое около 400 мл. Отделяемое взято на посев.

Взята биопсия. Проведена пункция верхнечелюстных пазух с двух сторон, получено 3 мл гнойного содержимого.

После трепанации головного мозга проведена КТ головного мозга: Конвексимальные подпаутинные пространства неравномерно. Диффузно расширены. Дефекты лобной кости 24 мм и 36 мм длиной. Лобная пазуха справа вскрыта и дренирована. Вдоль лобной области дефекты костных пластинок. Мягкие ткани лобно- височной области отёчны. В верхнечелюстных пазухах, больше слева, в ячейках решетчатой кости утолщение слизистой оболочки с отёком. Заключение: Комбинированная гидроцефалия. Состояние после трепанации в лобной области. Фронтит, этмоидит, гайморит, метастаз лимфомы в лобной области. Отёк мягких тканей лобно- височной области. Образование черепа (лобной области) с

распространением процесса эпидурально, с деструкцией лобной кости слева – mts – лимфомы.

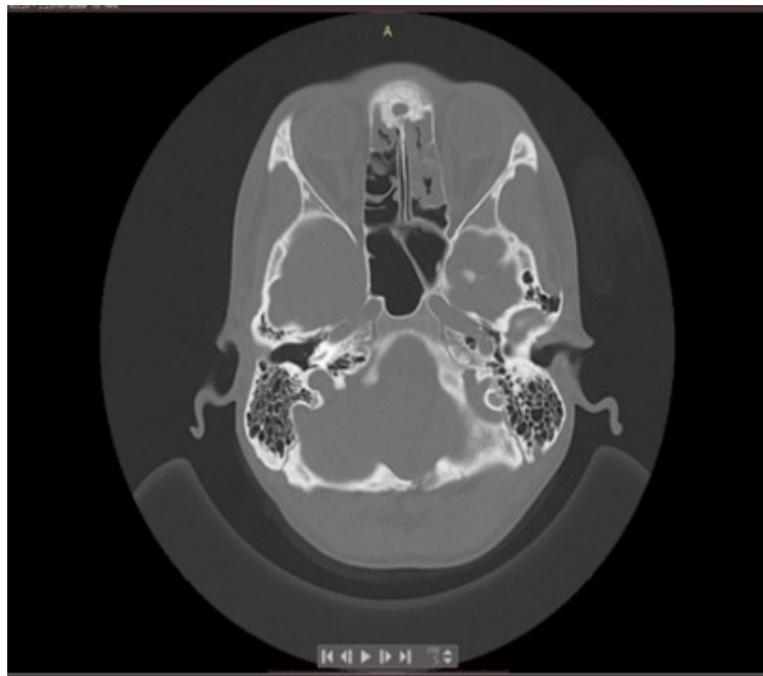


Рисунок 2. КТ головного мозга

У пациента на 15 день болезни появился увеличенный лимфатический узел в левой подмышечной области безболезненный, диаметром до 10 см, плотный, бугристый.

Лечение: Меропенем 2 г 3р в сутки, ванкомицин 1 г 2 раза в сутки. Был выставлен диагноз: Флегмона мягких тканей головы с метастазами в лобную кость слева. Множественные эпидуральные абсцессы лобных долей. Лимфома Ходжкина III AS стадии с вовлечением шейных, подмышечных, внутригрудных и узлов средостения. Метастазы в тело грудины. Пациент переведён в ГБУЗ «СО-КОД» для назначения 1 курса химиотерапии.

Рекомендован курс доксорубицина или винбластина с последующей лучевой терапией.

В дальнейшем будем осуществлять контроль за пациентом, т.к. пациент был переведён в другое ЛПУ. Рассматривался случай до назначения химиотерапии. В дальнейшем интересно оценить контроль лимфопролиферативного процесса в

ходе выполнения и завершения лечебных мероприятий и осуществить контроль на проделанной терапией.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Bispo J.A.B., Pinheiro P.S., Kobetz E.K. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2020;10: a034819. doi: 10.1101/ cshperspect. a034819. – PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37026506/> (дата обращения: 30.03.2024)
2. Kaseb H., Babiker H.M. Hodgkin Lymphoma. StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2022. – PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37249399/> (дата обращения: 27.03.2024)
3. Huang J., Pang W.S., Lok V., Zhang L., Lucero-Prions D.E., Xu W., Zheng Z.J., Elcarte E., Withers M., Wong M.C.S., et al. Incidence, Mortality, Risk Factors, and Trends for Hodgkin Lymphoma: A Global Data Analysis. J. Hematol. Oncol. 2022; 15:57. doi: 10.1186/s13045-022-01281-9. – PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37505794/> (дата обращения: 29.03.2024)

### **ЕРИЕМА OF THE BRAIN IN A PATIENT WITH HODGKIN'S LYMPHOMA**

**KAZENNOV Dmitry Alexandrovich**

5th year student, Faculty of Medicine

**VVEDENSKAYA Irina Petrovna**

Candidate of Medical Sciences

Associate Professor of the Department of Internal Diseases

Reaviz Medical University

Samara, Russia

Hodgkin's lymphoma is a malignant tumor of lymphoid tissue that produces anti-inflammatory cytokines, these are interleukins 1,2, 5,6. In this case, the main immune cells, lymphocytes, are affected. The disease occurs more often at the age of 16-35 years, as in our patient. An interesting beginning of the disease is the development of cerebral phlegmon. Histological conclusion – the presence of Berezovsky – Sternberg –Reed cells, having a giant shape, multinucleated.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, Reed-Berezovsky-Sternberg cells, phlegmon of the brain Conflict of interest. The authors of the article confirmed the absence of a conflict of interest