

# **Неврологические нарушения в гематологии**

**Г.М. Галстян, А.И. Куприкова**

**Отделение реаниматологии и интенсивной терапии  
Гематологический научный центр  
Министерство здравоохранения Российской Федерации**

# Неврологические нарушения в гематологии

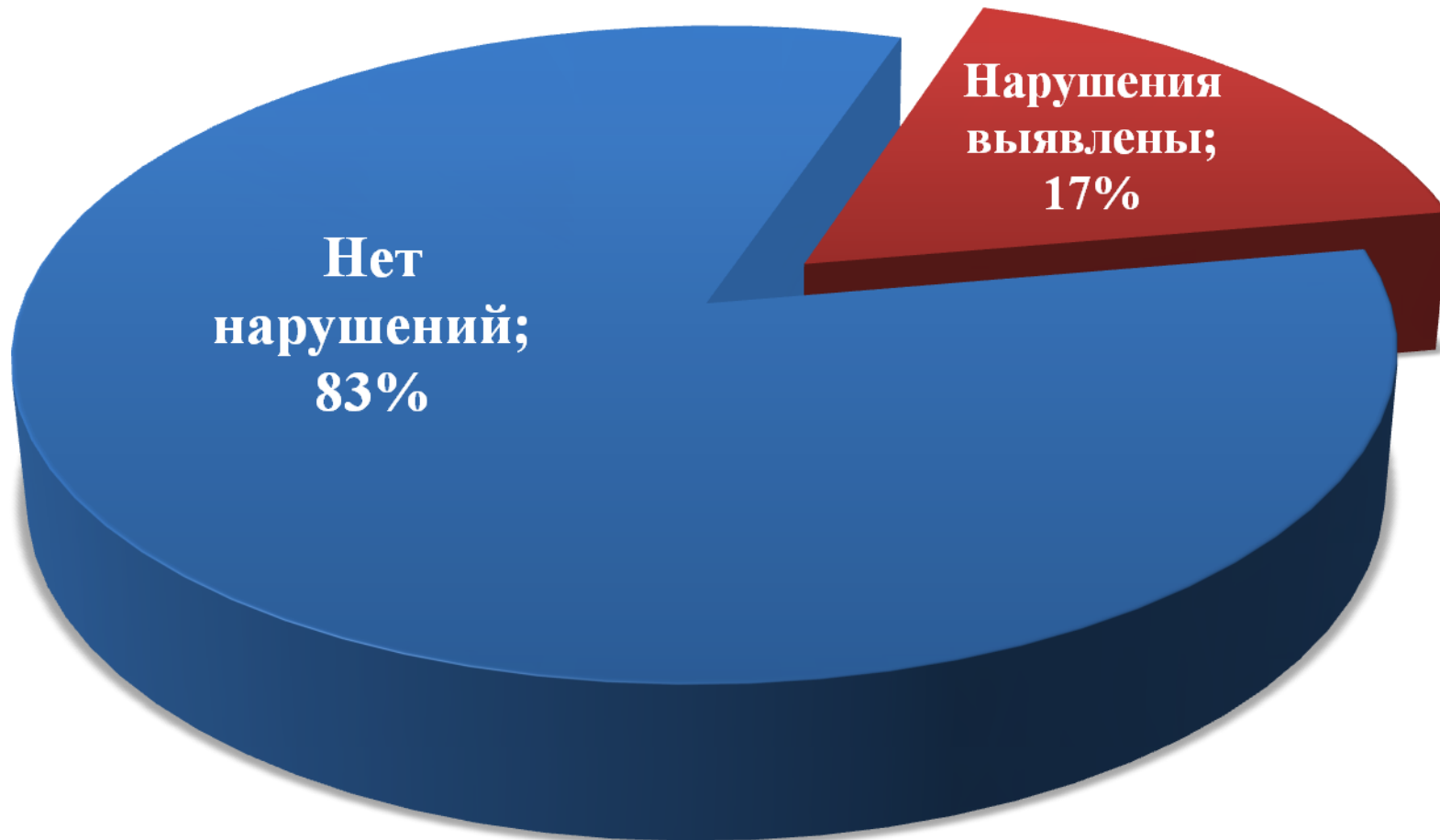
## Прямые

- Менингиальные
  - Нейролейкемия
- Паренхимальные
  - Тумор
  - Кровоизлияния
  - Тромбоцитопения
  - Гиперлейкоцитоз
  - Визкозный синдром
- Эпидуральные
- Спинальные

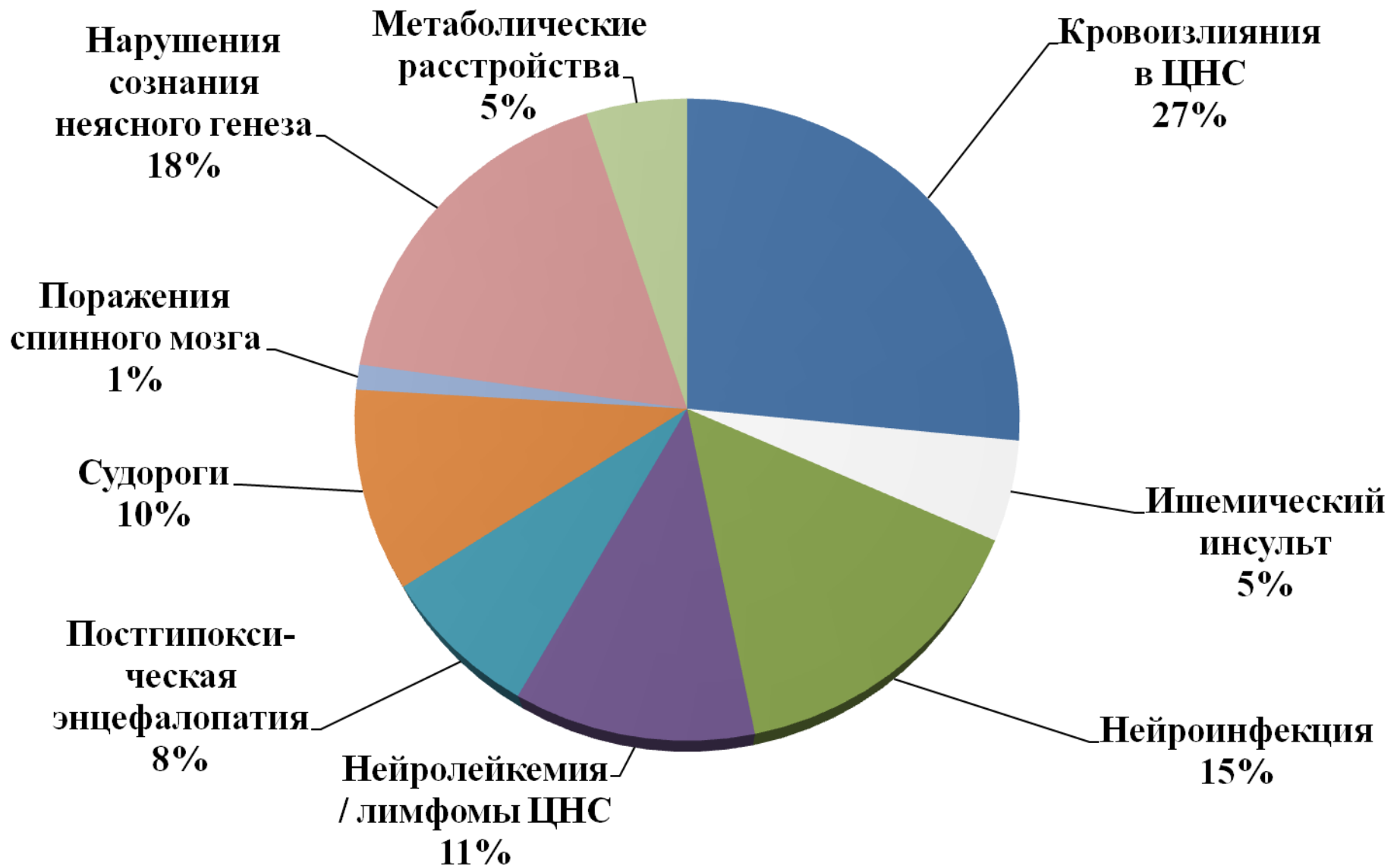
## Непрямые

- Менингиальные
  - Менингит
    - ❖ Бактериальный
    - ❖ Вирусный
    - ❖ Грибковый
    - ❖ Химический
  - Постпункционная головная боль
  - Субдуральная гематома
- Паренхимальные
  - Кровоизлияния/ишемия
    - ✓ Тромбоцитопения
    - ✓ ДВС
    - ✓ Синус-тромбоз (L-аспарагиназа)
    - ✓ Кардиоэмболия
  - Микотические аневризмы
  - Васкулит
  - Энцефалит
    - Грибковый
    - Бактериальный
    - Вирусный
    - Токсический (метотрексат, сепсис)
- Спинальные
  - Миелопатия (интратекальные препараты)
  - Переломы
- Периферическая нейропатия (алкалоиды Барвинка)
- Миопатия (стероиды)

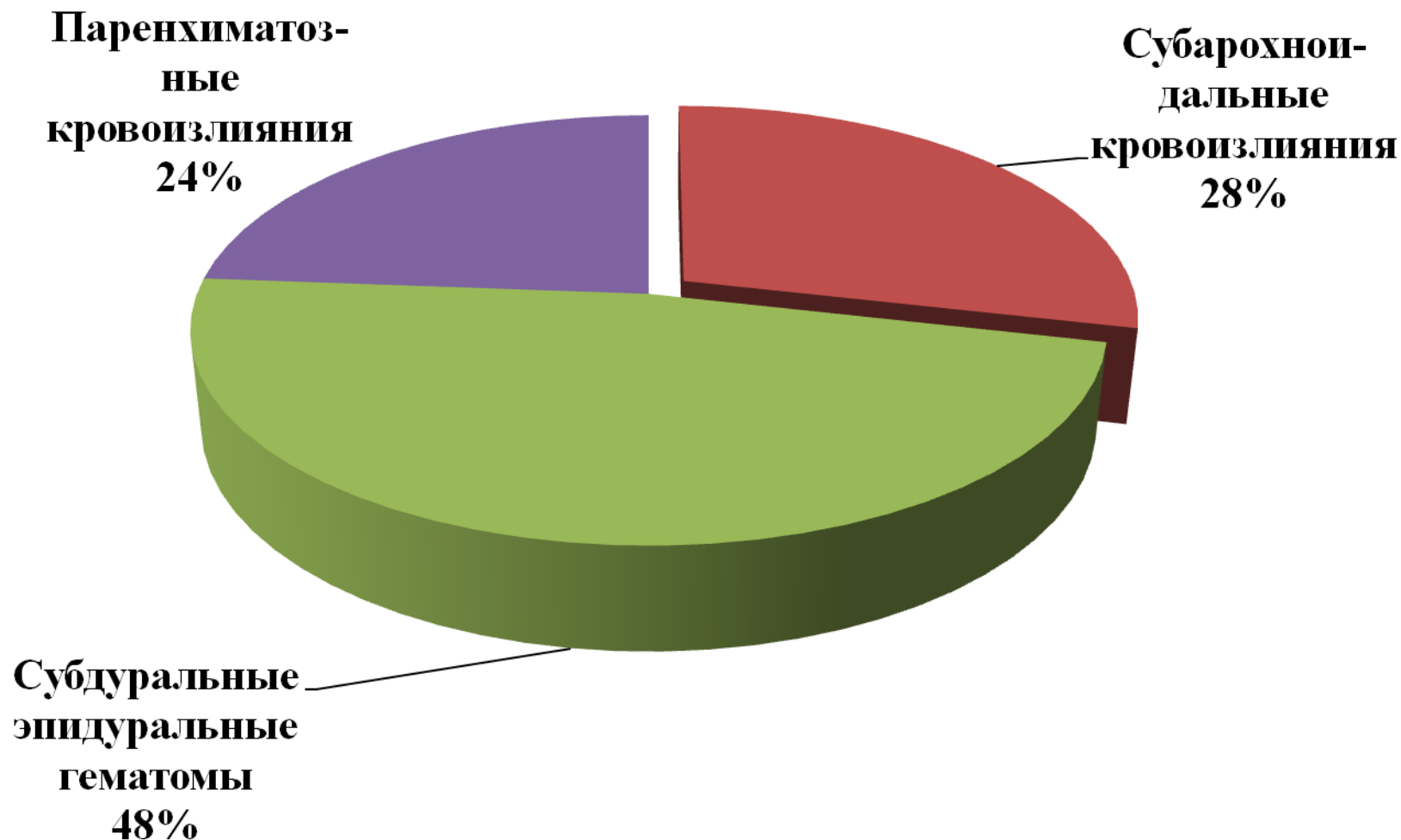
**Частота неврологических нарушений,  
выявляемых у гематологических больных,  
поступивших в ОРИТ ( $n = 450$ )**



# Структура неврологических нарушений у гематологических больных в ОРИТ ( $n = 77$ )



## Структура геморрагических осложнений ( $n = 21$ )



# Черепно-мозговая травма у больного гемофилией А

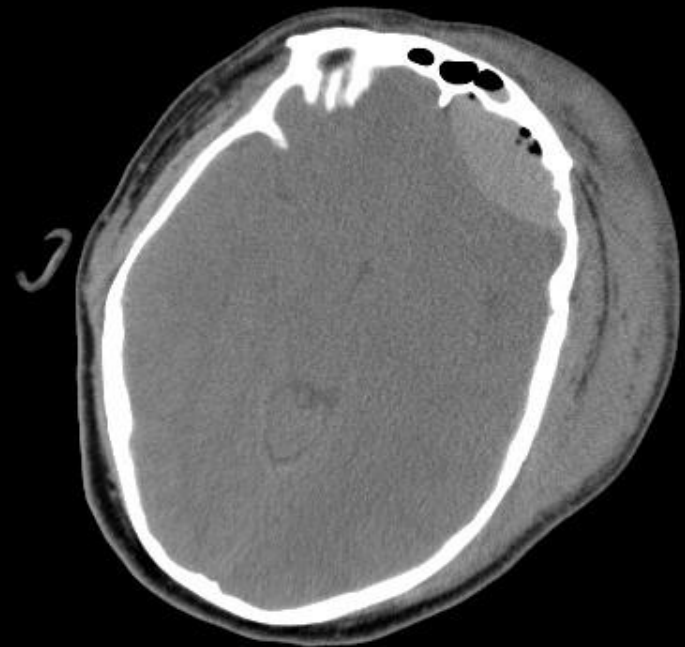
AVDEEV E. G.  
33

[A]

04.12.2011  
0:25:14  
13429



[R]



[L]

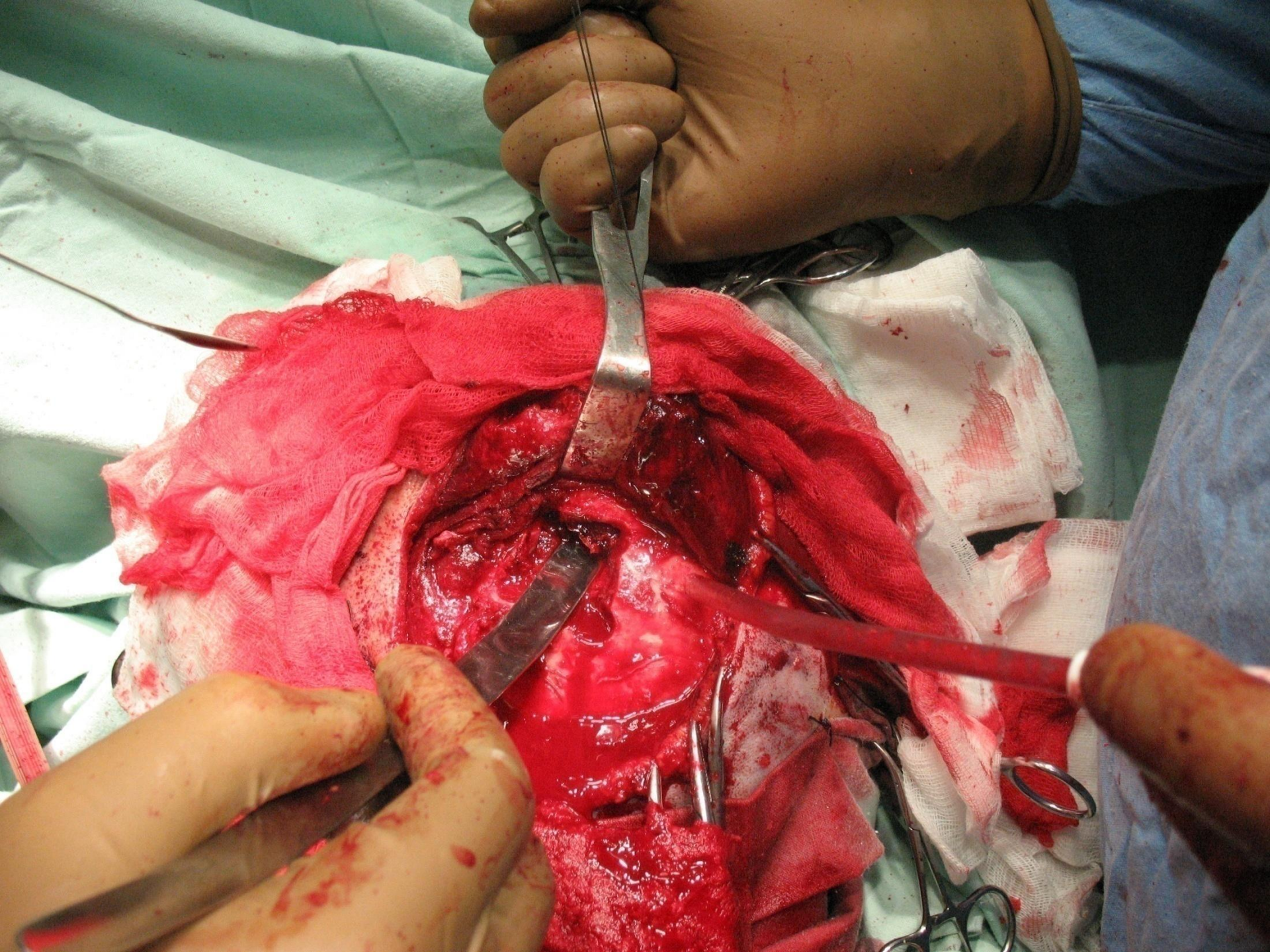
SP: -96.0mm  
ST: 3.0mm  
C40  
W350

Not for diagnostic use

[P]

TOSHIBA





**МТА, 52 г, № и/б 3689.**

**Диагноз:** О. миелобластный лейкоз (M2) вариант, ремиссия.

Внутричерепная гематома левой височной доли, сенсорная афазия.

**Операция:** Резекционная трепанация черепа, удаление и дренирование внутричерепной гематомы левой височной доли от 24.02.2012,



P

SU/HF/VFF  
INTERP-5/FC23/2D-001/  
Hematology Center

WL= 44  
WW= 108  
**Aquilion**

P

INTERP-  
He

AD

**MOTSUEVA T.A.**

2012.02.24 09:04:08.307  
120kV/ 225mAs  
0.75s/5.0mm/0.5x32  
HP21.0

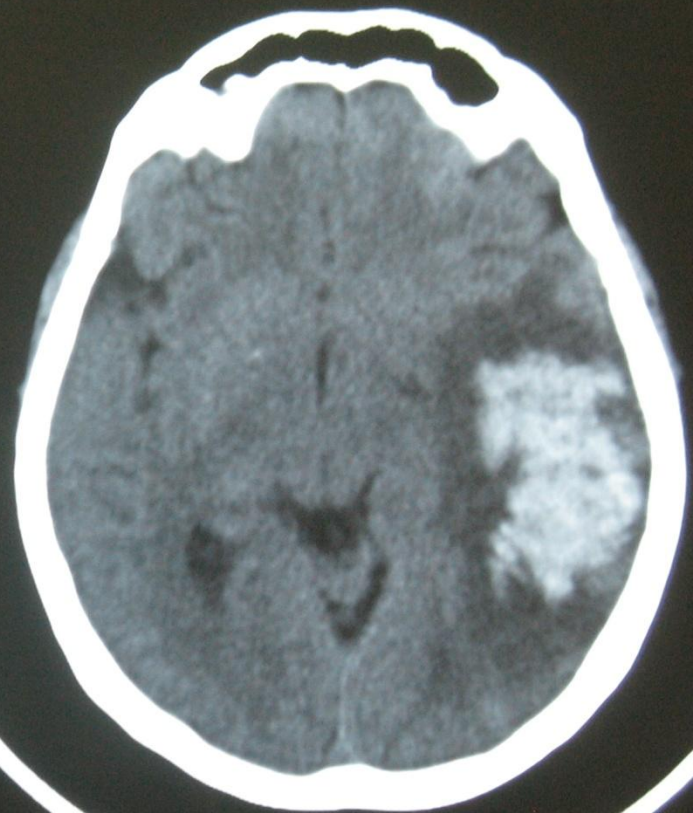
**1170-HEAD**

M: (240.00)  
15185 3:13  
80.00mm  
+13.5D

**MO**

2012.02

0.75



R

P

52Y/F  
SU/HF/VFF  
INTERP-5/FC23/2D-001/  
Hematology Center

WL= 44  
WW= 108  
**Aquilion**

P

INTERP-  
He

D

**MOTSUEVA T.A.**

2012.02.24 09:04:09.738  
120kV/ 225mAs  
0.75s/5.0mm/0.5x32  
HP21.0

**1170-HEAD**

M: (240.00)  
15185 3:17  
80.00mm  
+13.5D

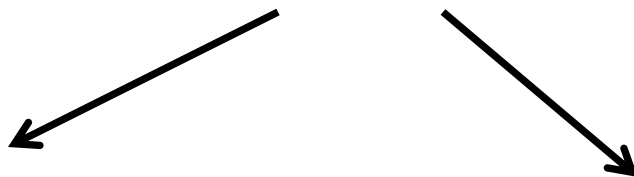
**MO**

2012.02

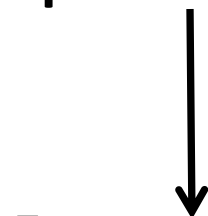
0.75

# Механизмы развития тромботических и геморрагических осложнений при применении L-аспарагиназы

Снижение образования L-аспарагин-зависимых белков, синтезируемых в печени



Снижение фибриногена, факторов свертывания крови II, VII, IX, X



Геморрагические осложнения

Снижение антитромбина III, протеина C, протеина S, плазминогена,



Тромботические осложнения  
(ЦНС 2.9%, кардиоэмболия 5-7%)

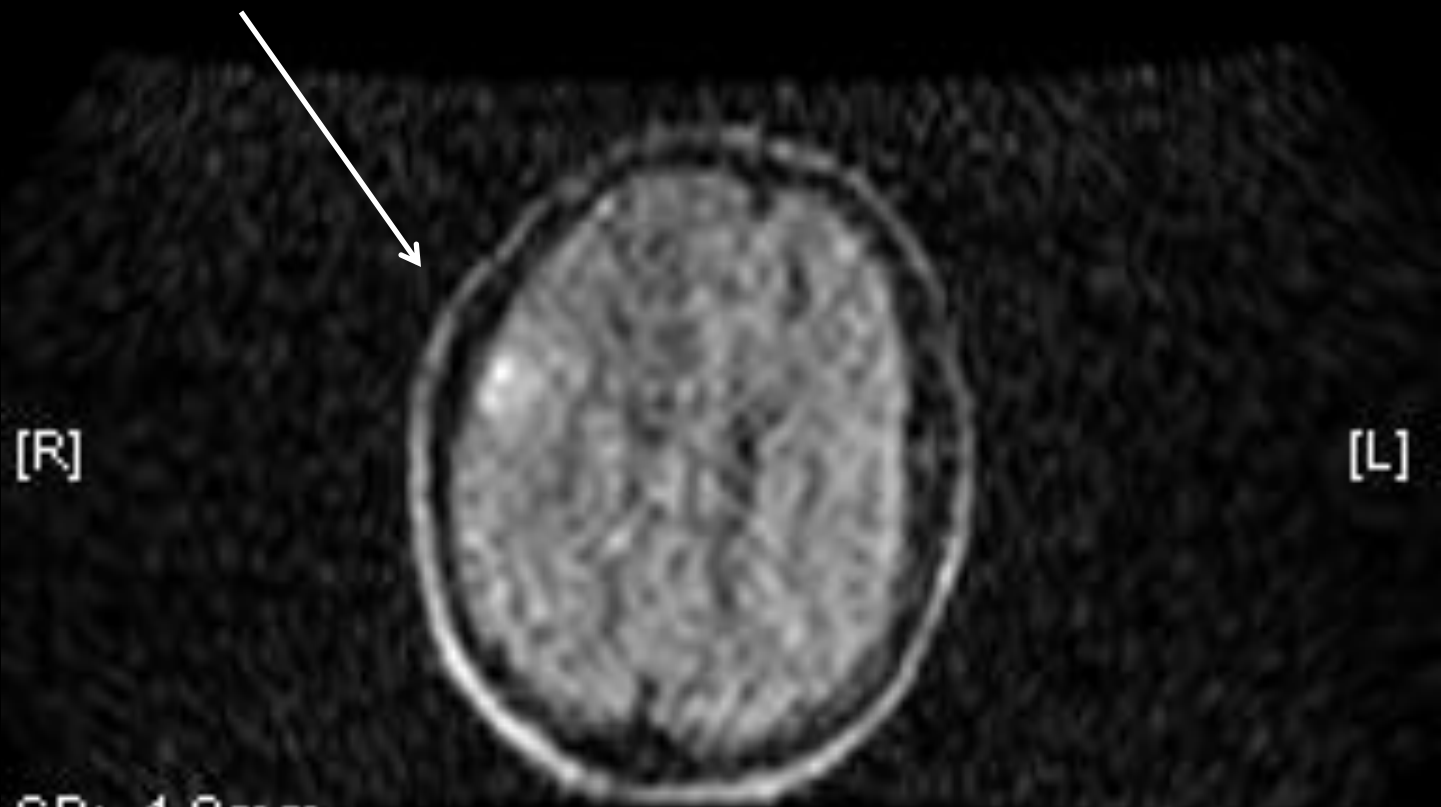
# Больной П., 29 лет

- Диагноз Пре-В-острый лимфобластный лейкоз, ремиссия. Терапия по программе «ОЛЛ -2009»
- 01.10.2010 – L-aspr,
- Фибриноген плазмы 0.8 г/л. АЧТВ 33 с, ПИ 106%
- Нв 108 г/л
- Тромбоциты  $262 \times 10^9/\text{л}$
- Лейкоциты  $1.3 \times 10^9/\text{л}$

P1  
42

V.M. [A]

HEAD  
07.10.2010  
9:49:42



SP: 4.8mm  
ST: 6.0mm  
P142

**Ишемический инсульт в бассейне корковых ветвей правой СМА. Судорожный синдром.**



# Тромб в ушке левого предсердия





Больной В., 26 лет

22.06.10

Диагноз:

T-острый лимфобластный лейкоз, протекающий с лейкоцитозом, гепатоспленомегалией, поражением переднего средостения, периферических, внутригрудных лимфоузлов. t(11;14)

- WBC –  $60 \times 10^9$ /л, бласты – 44%
- Миелограмма: бласты – 70%
- Цитохимическое исследование: лимфобласты
- ЛДГ: 18233 Е/л

**Индукция II - консолидация I**  
24.08.10 – L-Asp №5

С 26.08.10 – боли, отек правой голени

**14.09.10 - УЗИ вен нижних конечностей:  
тромбоз подколенной, суральной вен справа**

**14.09.10 - лабораторные данные:**

- тромбоциты -  $633 \times 10^9 / \text{л}$
- АЧТВ – 30 сек., фибриноген – 3,7 г/л

**Лечение:**

- гепарин в/в - 1000 ед/час,
- дезагреганты (тромбо АСС 100 мг/сут)

## Консолидация II

27.09.10 - УЗИ вен нижних конечностей:

«-» динамика - тромбоз верхнего и среднего сегментов поверхностной бедренной вены

### Лечение:

Гепарин в/в -↑ 2000 ед/час

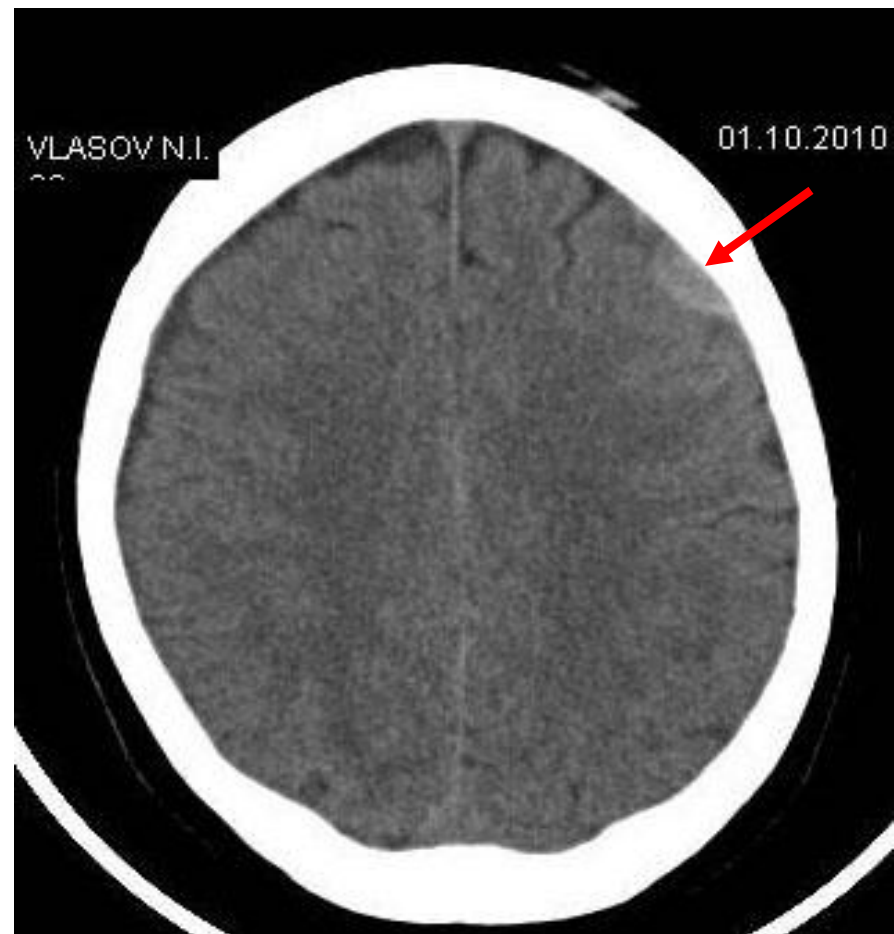
28.09.10 – головные боли в правой лобной области, без очаговой и менингеальной неврологической симптоматики

### ПХТ

30.09.10 (92д) - L-Asp №6

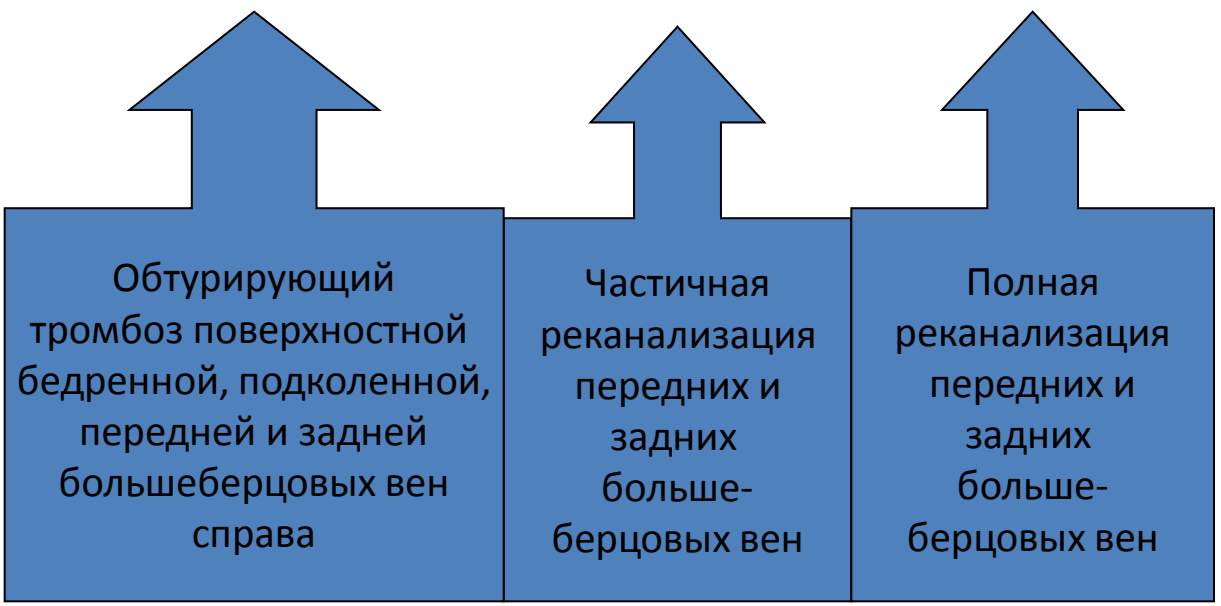
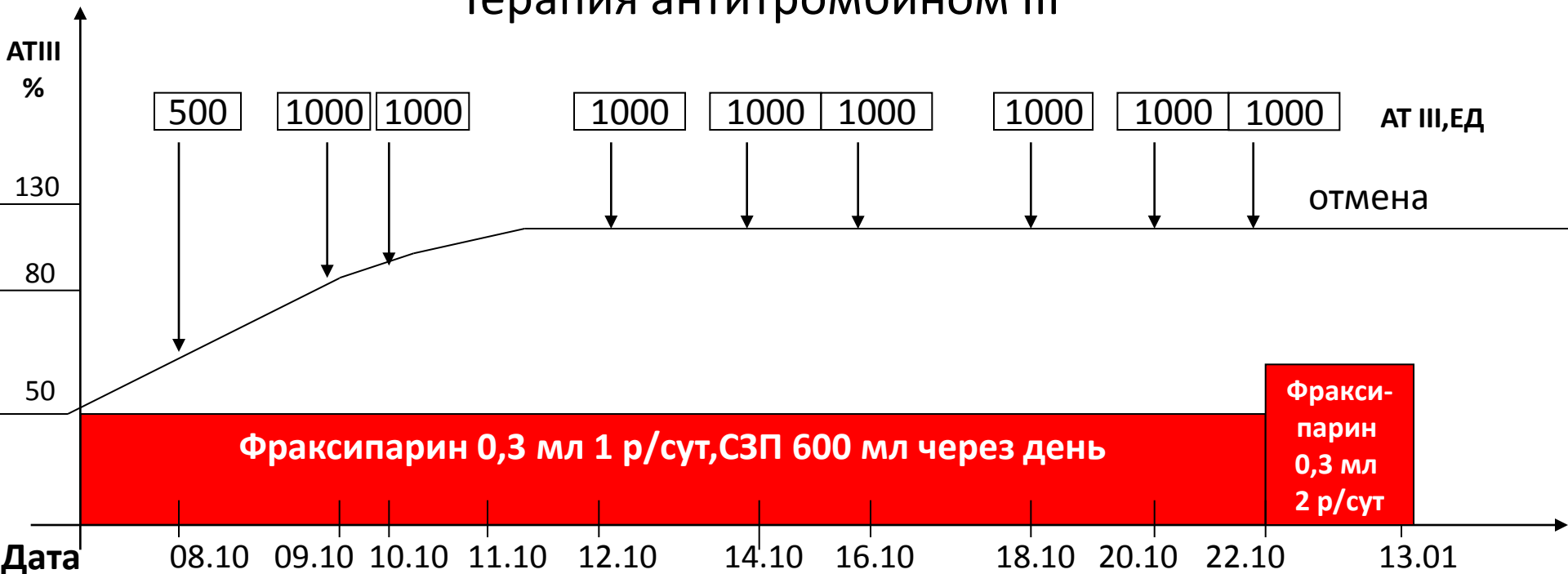
01.10.10 – КТ головного мозга

## 01.10.10 - КТ головного мозга



01.10.10 (93д) - Курс ПХТ прерван  
Гепарин, дезагреганты отменены

# Терапия антитромбином III





# Структура инфекционных поражений ЦНС



**Больная Г., 56 лет. Диагноз: острый миелоидный лейкоз**

**WBC 0.3 x 10<sup>9</sup>/л**

**Plt 36 x 10<sup>9</sup>/л**

**t 40°C**

**Интерлейкин-6 27781 пг/мл (норма до 5,9 пг/мл)**

**СРБ 337 мг/л (норма 5,0 мг/л)**

**Прокальцитонин 55 нг/мл**

**Уровень сознания – 5 баллов по ШКГ**

# Анализ ликвора у больной в агранулоцитозе. Пневмококковый сепсис. Менингит, септический шок

**Протокол люмбальной пункции**

Показания к пункции:

Была подготовка  Без подготовки

Дата:  Время:  ч.  мин. Тип:

Игла:  Место пункции:

Получено ликвора:  мл Цвет ликвора:

Введены химиопрепараты:  Ликвор вытекает:

Цитоз:  третей Врач-реаниматолог

Лимфоцитов:  % Лактат в ликворе:  ммоль/л

Нейтрофилов:  % Белок в ликворе:  г/л

Бластов:  % Глюкоза в ликворе:  ммоль/л

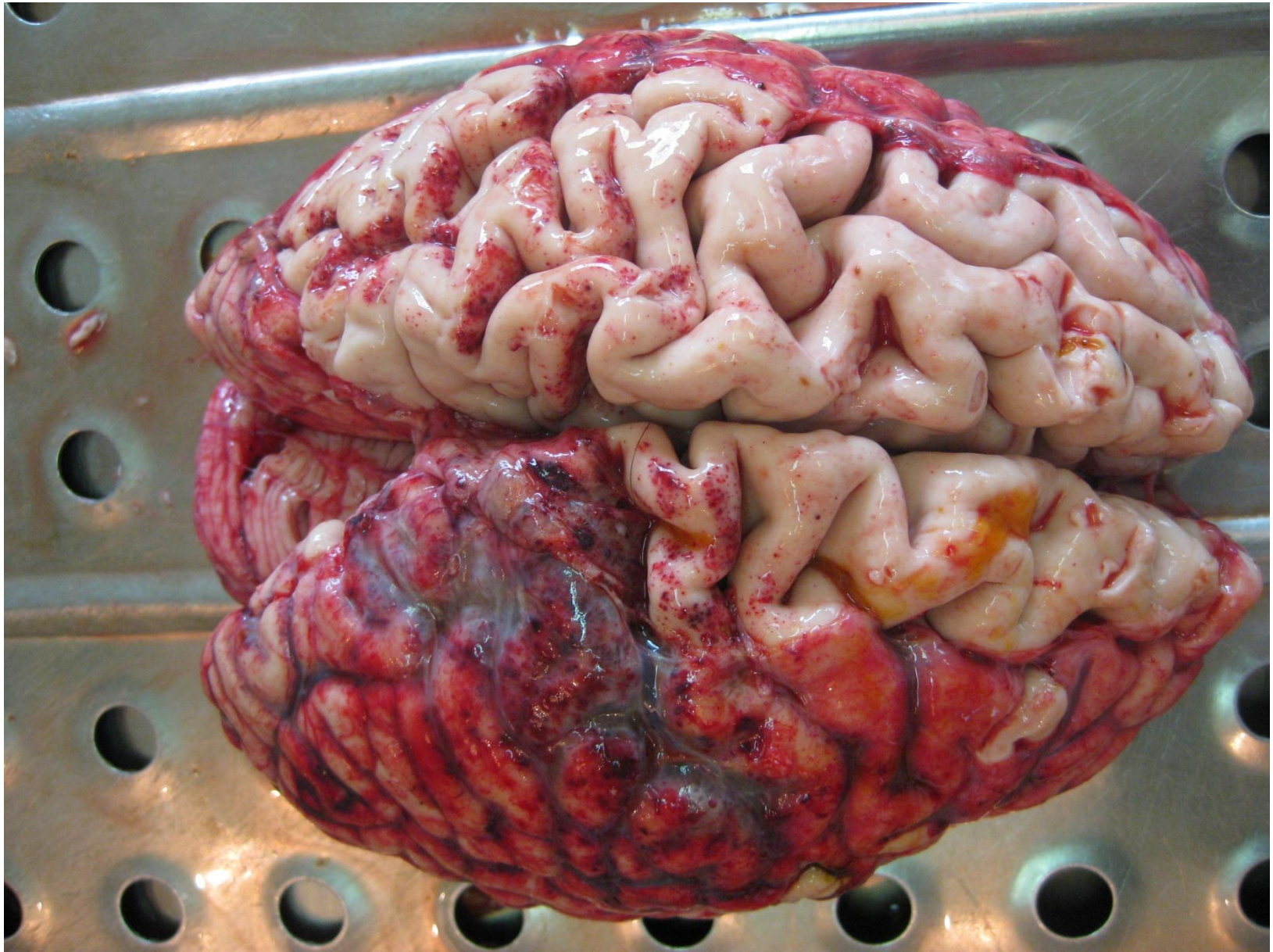
Других:  % Глюкоза в крови:  ммоль/л

Направлен на анализ:

- бактериологический
- в экспресс лабораторию орит
- вирусологический
- общий

**Обнаружены пневмококки**

# Гнойный пневмококковый менингит у больной в агранулоцитозе (аутопсия)









RAMBUSTI G.

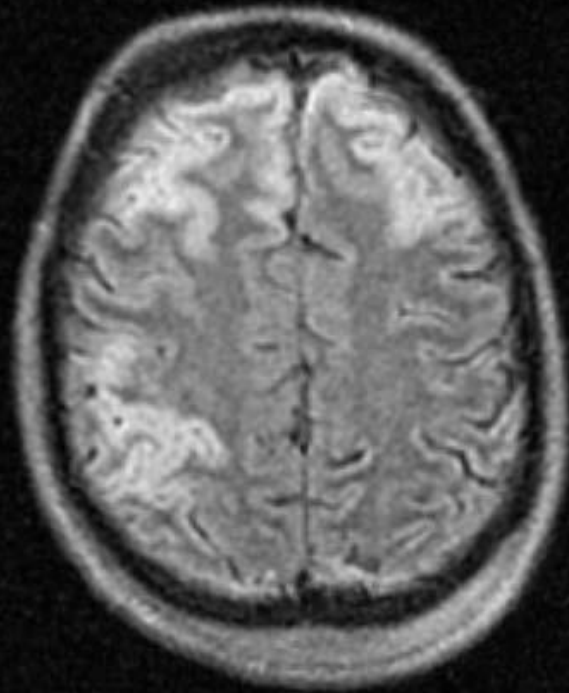
5

[A]

HEAD

12.02.2010

16:59:46



[L]

AP: 72.6mm

AT: 6.0mm

308

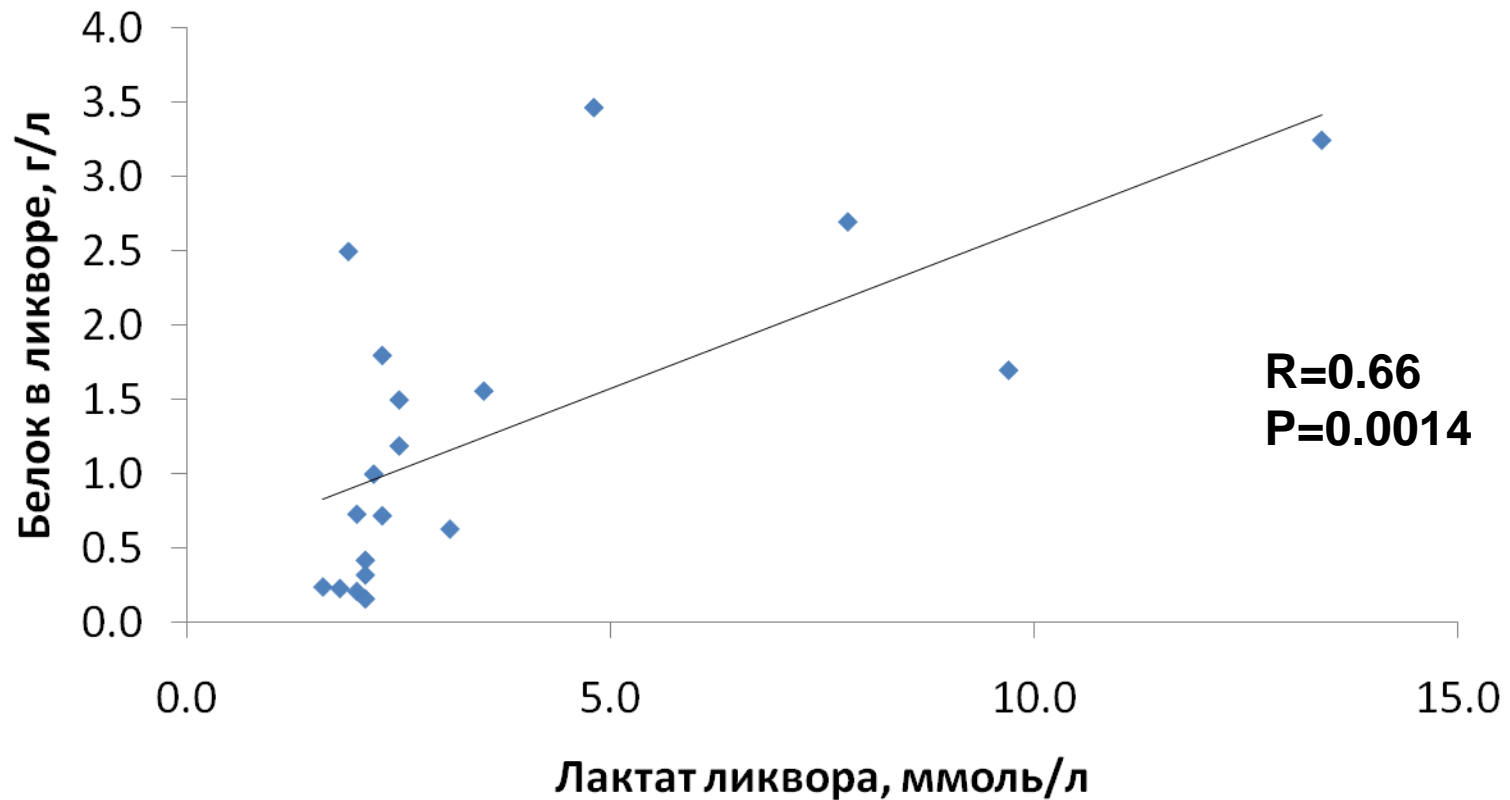
617

Not for diagnostic use

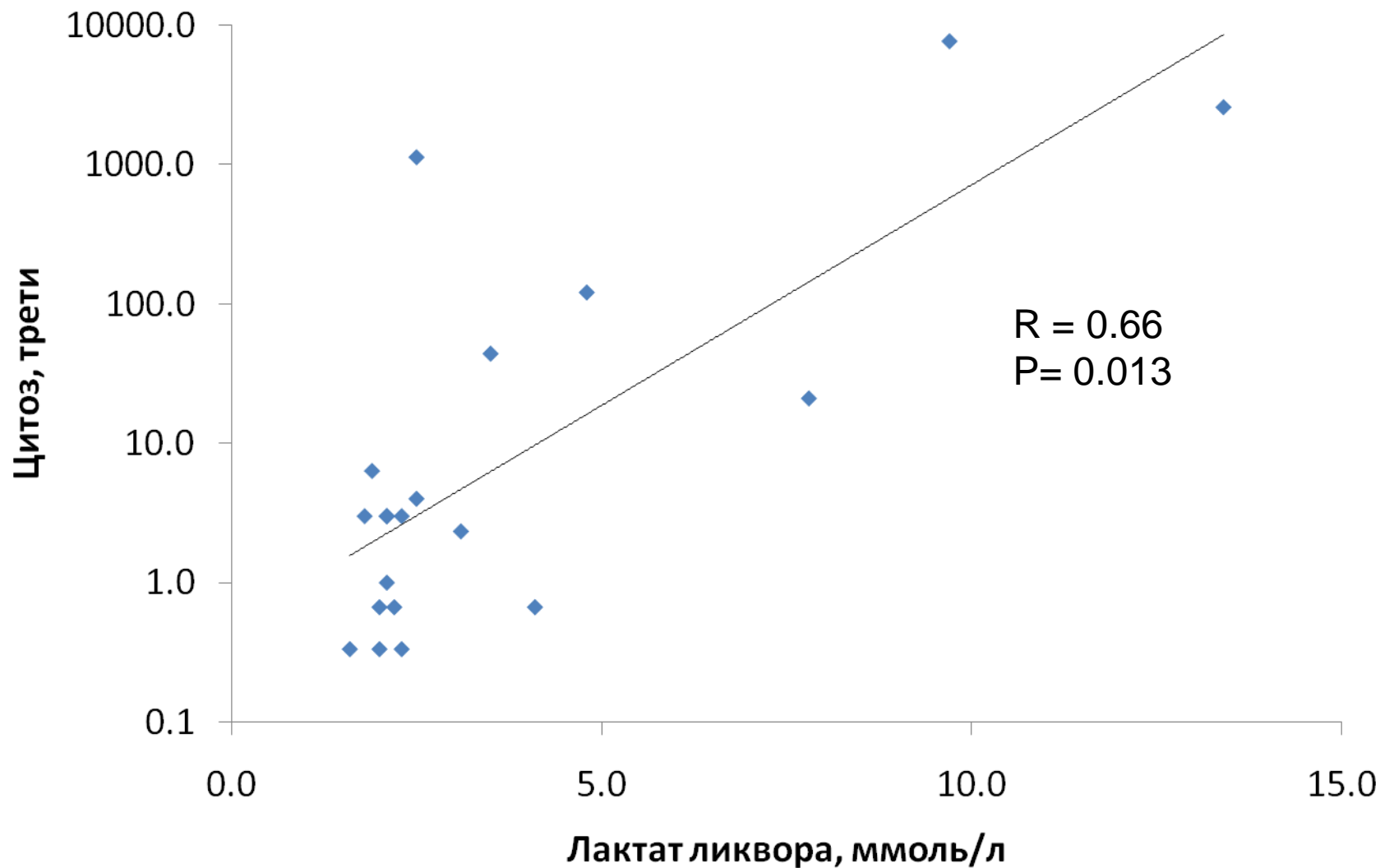
[P]

GE MEDICAL SYSTEMS

# Корреляция между белком и лактатом в ликворе



# Корреляция между цитозом и лактатом ликвора



# Грибковые поражения ЦНС

**Гранулоцитопения – длительность  
Стероиды**

**Больной К., 20 лет. Диагноз** Диагноз: апластическая анемия с ПНГ-клоном. Состояние после脾эктомии от 02.08.2011.

Меропенем 6 г

Кеппра 1500 мг





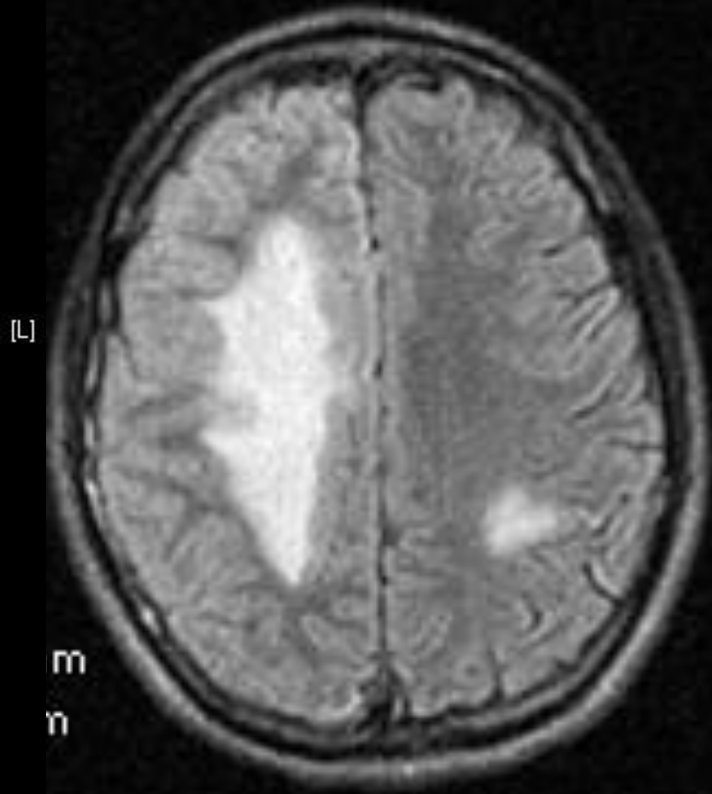
KT

41

[A]

17.10.2011  
10:09:36  
12324  
IN V.O. MPT

HEAD  
26.10.2011  
11:38:09



TOSHIBA  
w/v 30  
Not for diagnostic u... [P] GE MEDICAL SYS...

**Церебральная  
ангиография  
21.10.2011**



# Анализ СМЖ больного К. 14.10.2011

**Протокол люмбальной пункции**

Показания к пункции:

Была подготовка  Без подготовки

Дата:  Время:  ч.  мин. Тип:

Игла:  Место пункции:

Получено ликвора:  мл Цвет ликвора:

Введены химиопрепараты:  Ликвор вытекает:

Цитоз:  третей Врач-реаниматолог:  Направлен на анализ:

Лейкоцитов:  % Лактат в ликворе:  ммоль/л  бактериологический

Нейтрофилов:  % Белок в ликворе:  г/л  в экспресс лабораторию орнит

Бластов:  % Глюкоза в ликворе:  ммоль/л  вирусологический

Других:  % Глюкоза в крови:  ммоль/л  общий

Глюкуронооксиптоманнан отр

# Анализ СМЖ больного К. 17.10.2011

**Протокол люмбальной пункции**

Показания к пункции:

Была подготовка  Без подготовки

Дата:  Время:  ч  мин. Тип:

Игла:  Место пункции:

Получено ликвора:  мл Цвет ликвора:

Введены анестезиопрепараты:  Ликвор вытекает:

Цитоз:  третей Врач-реаниматолог:

Лимфоцитов:  % Лактат в ликворе:  ммоль/л

Нейтрофилов:  % Белок в ликворе:  г/л

Бластов:  % Глюкоза в ликворе:  ммоль/л

Других:  % Глюкоза в крови:  ммоль/л

Направлен на анализ:

- бактериологический
- в экспресс лабораторию орнит
- вирусологический
- общий

**Глюкуроноксидоманнан отр**

# Анализ СМЖ больного К. 24.10.2011

## \* Протокол люмбальной пункции

Показания к пункции:

Была подготовка  Без подготовки

Дата:  Время:  ч.  мин.

Тип:

Игла:

Место пункции:

Получено ликвора:  мл

Цвет ликвора:

Введены химиопрепараты:

Ликвор вытекает:

Цитоз:  третэй

Врач-реаниматолог:

Направлен на анализ:

- бактериологический
- в экспресс лабораторию ориг
- вирусологический
- общий

Лимфоцитов:  %

Лактат в ликворе:  ммоль/л

Нейтрофилов:  %

Белок в ликворе:  г/л

Бластов:  %

Глюкоза в ликворе:  ммоль/л

Других:  %

Глюкоза в крови:  ммоль/л

**Глюкуронооксиломаннан** +

**Больной К., 20 лет. Диагноз** Диагноз: апластическая анемия с ПНГ-клоном. Состояние после спленэктомии от 02.08.2011.

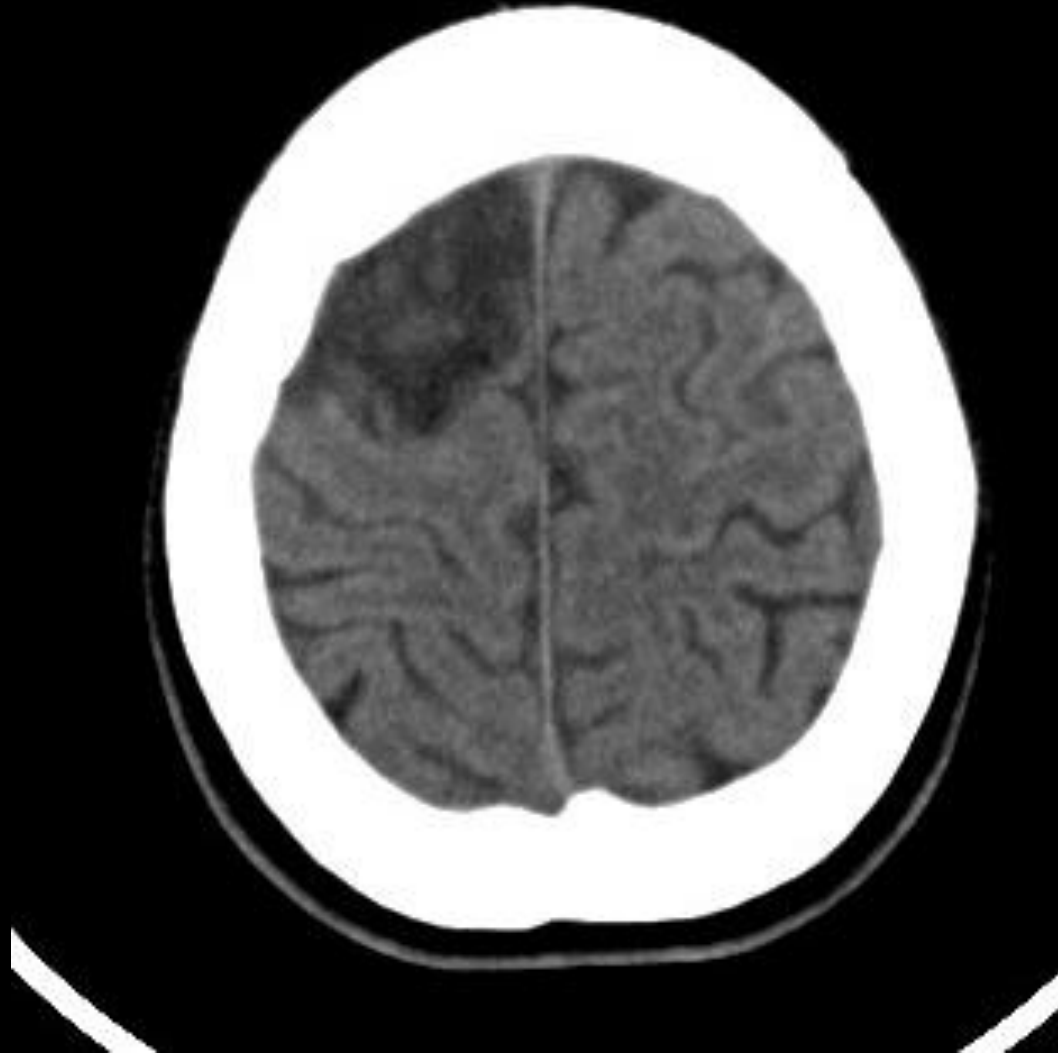
Меропенем 6 г

Амфо В 50 мг, Флю 600 мг

Кеппра 1500 мг



# Остаточные изменения после лечения Амфо Б и флюконазолом

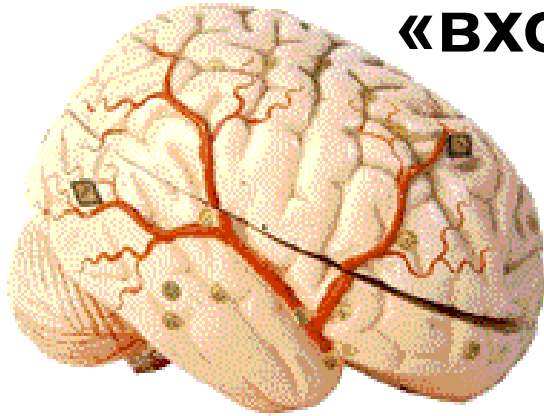




# Криптококкоз ЦНС

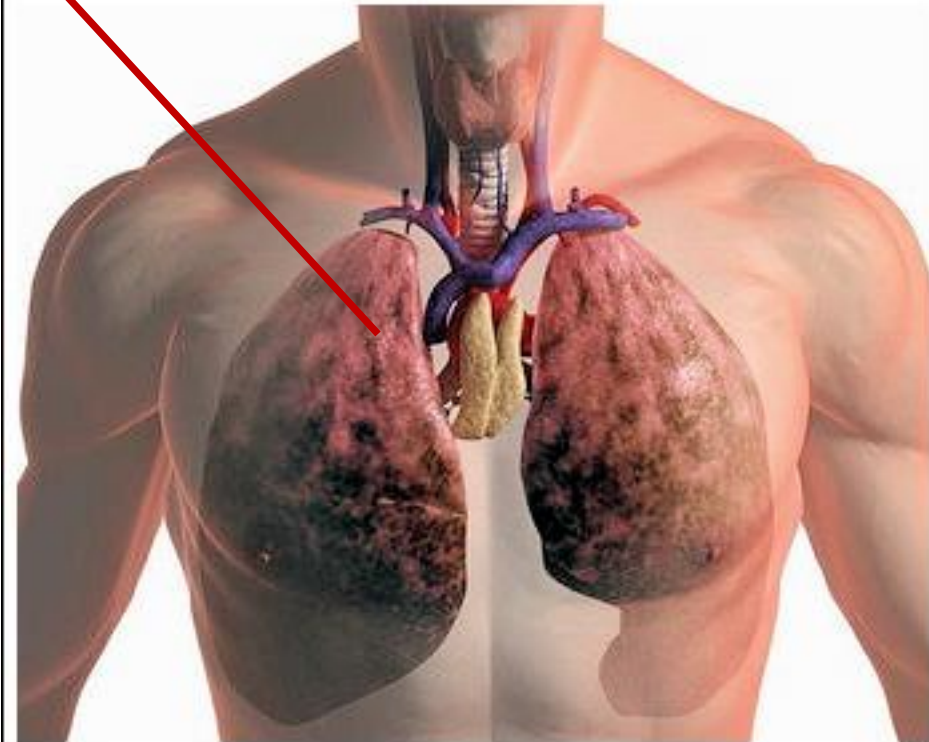
- Среди ВИЧ инфицированных 1700-6600 на 100,000 человек
- Среди лиц без ВИЧ инфекции 0.2-0.9 на 100 000 населения
- Среди гематологических больных с менингитом частота достигает 16%

# Аспергиллома головного мозга: легкие – «входные ворота»



Частота церебральной аспергиллеза – 6% аспергиллеза

*Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. Clin. Infect. Dis. 32, 358-366 (2001)*



- По данным клинических исследований частота церебрального аспергиллеза – 6-7%
- По данным аутопсий частота церебрального аспергиллеза 4-33 %
- Летальность при церебральном аспергиллезе -90-99%

[Morena Caira](#) , [Paolo Falcucci](#) , [Luana Fianchi](#) and [Livio Pagano](#)  
*[Expert Review of Anti-infective Therapy](#)*. 2005: p775.

## **Больной К., 57 лет**

Множественная миелома, с секрецией IgA $\lambda$  и белка Бенс-Джонса  $\lambda$ , диффузно очаговая форма, стадия III B. Хроническая почечная недостаточность. Специфическое поражение 4 грудного позвонка, деформация ThXI позвонка. Инвазивный аспергиллез легких. Судорожный синдром. Нарушение сознания.

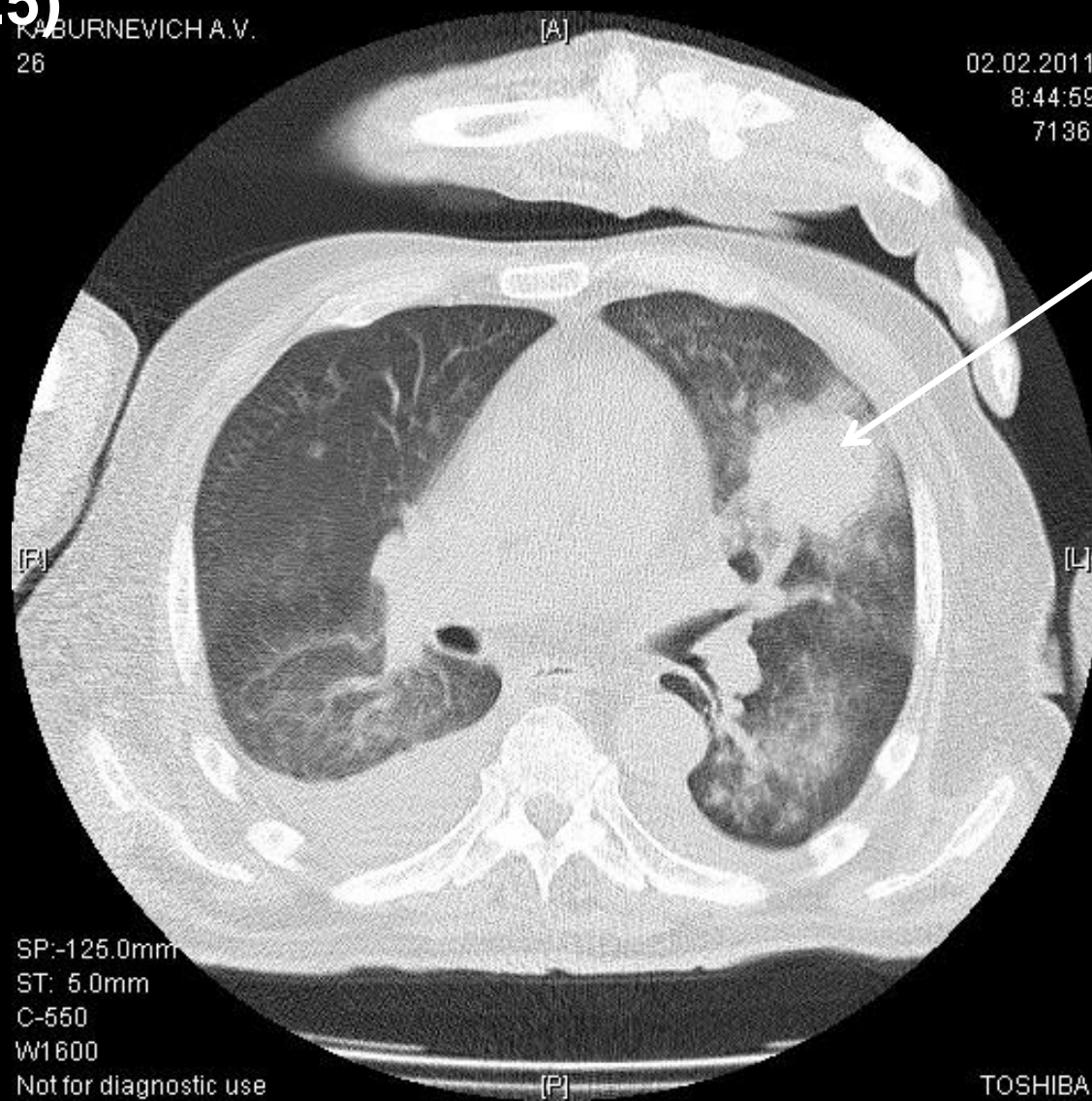
# Галактоманнан- антиген аспергилл

Кровь 1.4 (норма < 0.5)

БАЛ 7,3 (норма < 1)

KABURNEVICH A.V.  
26

02.02.2011  
8:44:59  
7136



SP: -125.0mm  
ST: 5.0mm  
C-550  
W1600  
Not for diagnostic use

TOSHIBA

# Участки ишемического повреждения, отек, геморрагическое пропитывание

KABURNEVICH A.V.  
14

[?]

07.02.2011  
14:39:46  
7256



SP: 65.0mm  
ST: 5.0mm  
C44  
W106  
Not for diagnostic use

[?]

TOSHIBA

Церебральная ангиография – нет  
признаков окклюзии

# Результаты исследования СМЖ

## Протокол люмбальной пункции

Показания к пункции: подозрение на нейроинфекцию

Подготовка

Печать

Показатели до пункции

Была подготовка

Без подготовки

Результат

Анестезия

Дата: 10 февраля 2011 г.

Время: 12 ч. 30 мин.

Тип: плановая

Сохранить

Игла: 22g

Место пункции: LIII-LIV

Получено ликвора: 6 мл

Цвет ликвора: бесцветный

Выход

Зведены химиопрепараты: не вводились

Ликвор вытекает: медленными каплями

Цитоз: 3 третей

Врач-реаниматолог Андрейченко СА

Направлен на анализ:

Лимфоцитов: 30 %

Лактат в ликворе: 3.6 ммоль/л

- бактериологический
- в экспресс лабораторию орит
- вирусологический
- общий

Нейтрофилов: 70 %

Белок в ликворе: 0.65 г/л

Бластов: %

Глюкоза в ликворе: 3.3 ммоль/л

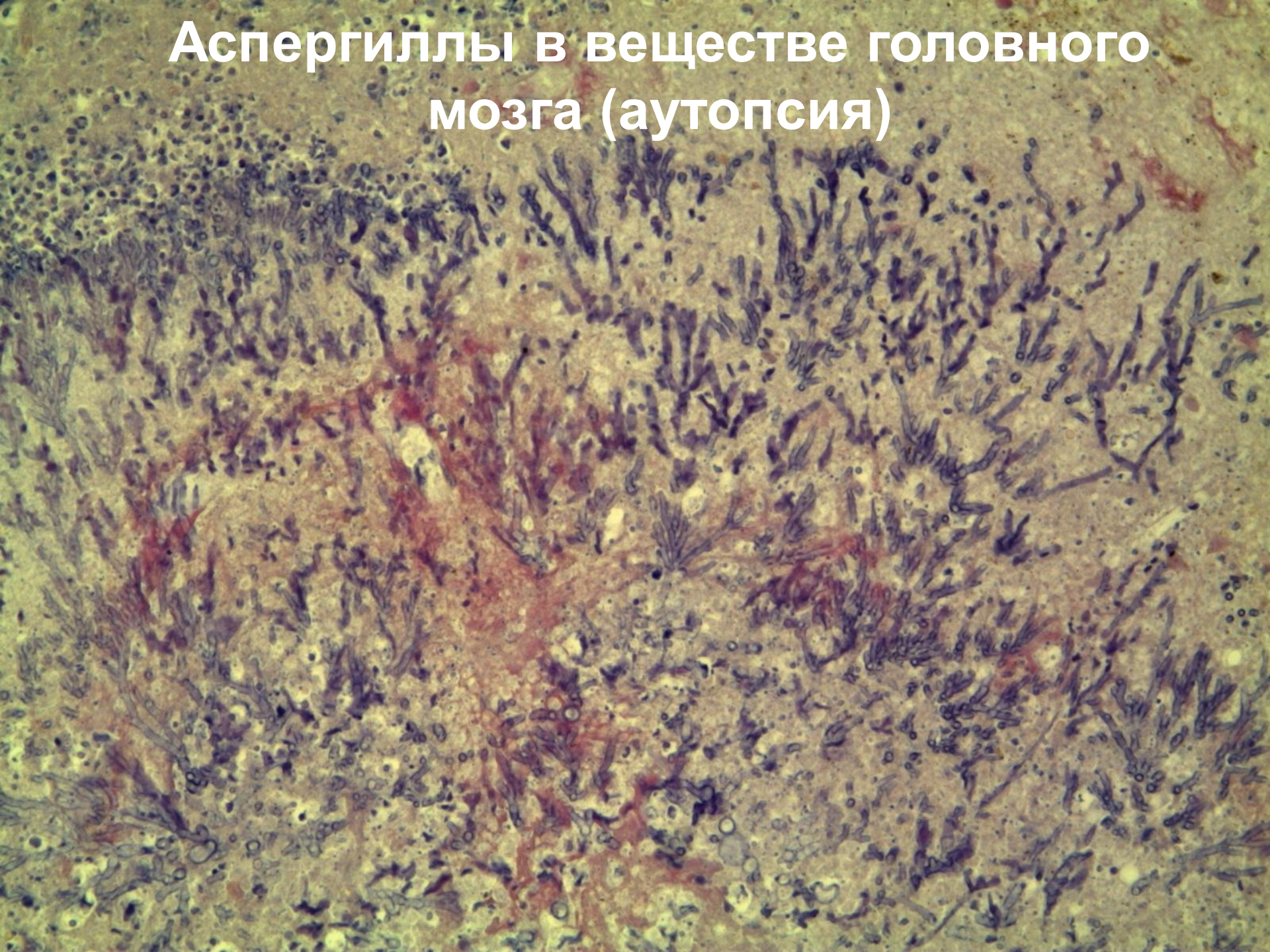
Других: %

Глюкоза в крови: 7.7 ммоль/л

**Галактоманнан 8.5**



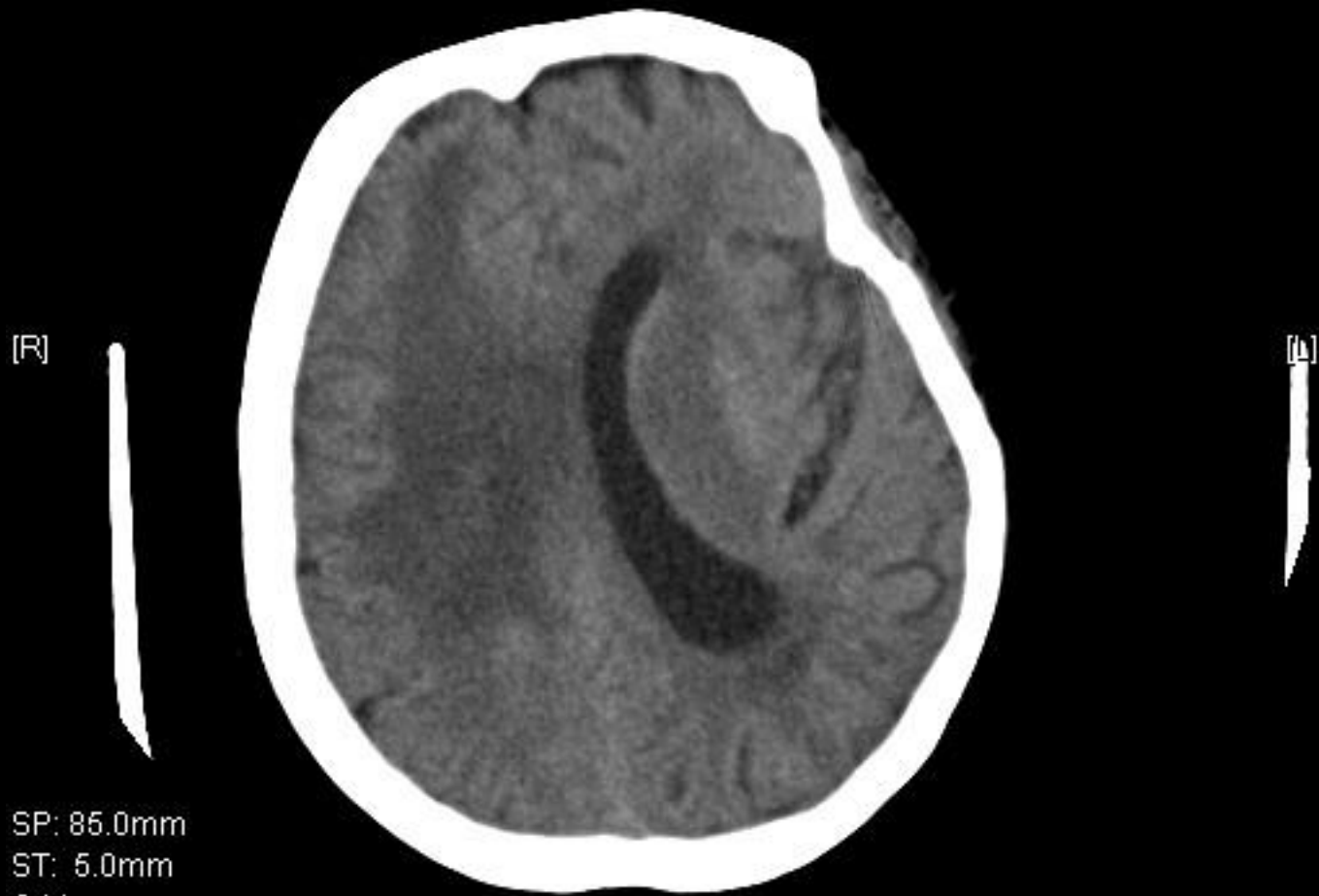
# Аспергиллы в веществе головного мозга (аутопсия)



# **Лимфомы ЦНС / Нейролейкемия**

# Лимфома ЦНС

12  
16:04:29  
15659



[R]

[L]

SP: 85.0mm

ST: 5.0mm

C44

W106

Not for diagnostic use

[P]

TOSHIBA



# Анализ СМЖ при нейролейкемии

## ✳ Протокол люмбальной пункции

Показания к пункции: подозрение на нейроинфекцию

Подготовка

Печать

Показатели до пункции



Была подготовка



Без подготовки

Результат

Анестезия

Дата: 5 апреля 2012 г.

Время: 11 ч. 30 мин.

Тип: плановая

Сохранить

Игла: 18g

Место пункции: LIII-LIV

Получено ликвора: 2 мл

Цвет ликвора: бесцветный

Выход

Введены химиопрепараты: введены

Ликвор вытекает: медленными каплями

Цитоз: 156 третей

Врач-реаниматолог: Машков А.Ю.

Направлен на анализ:

Лимфоцитов: %

Лактат в ликворе: 2 ммоль/л

бактериологический

в экспресс лабораторию орит

Нейтрофилов: 52 %

Белок в ликворе: 1.5 г/л

вирусологический

общий

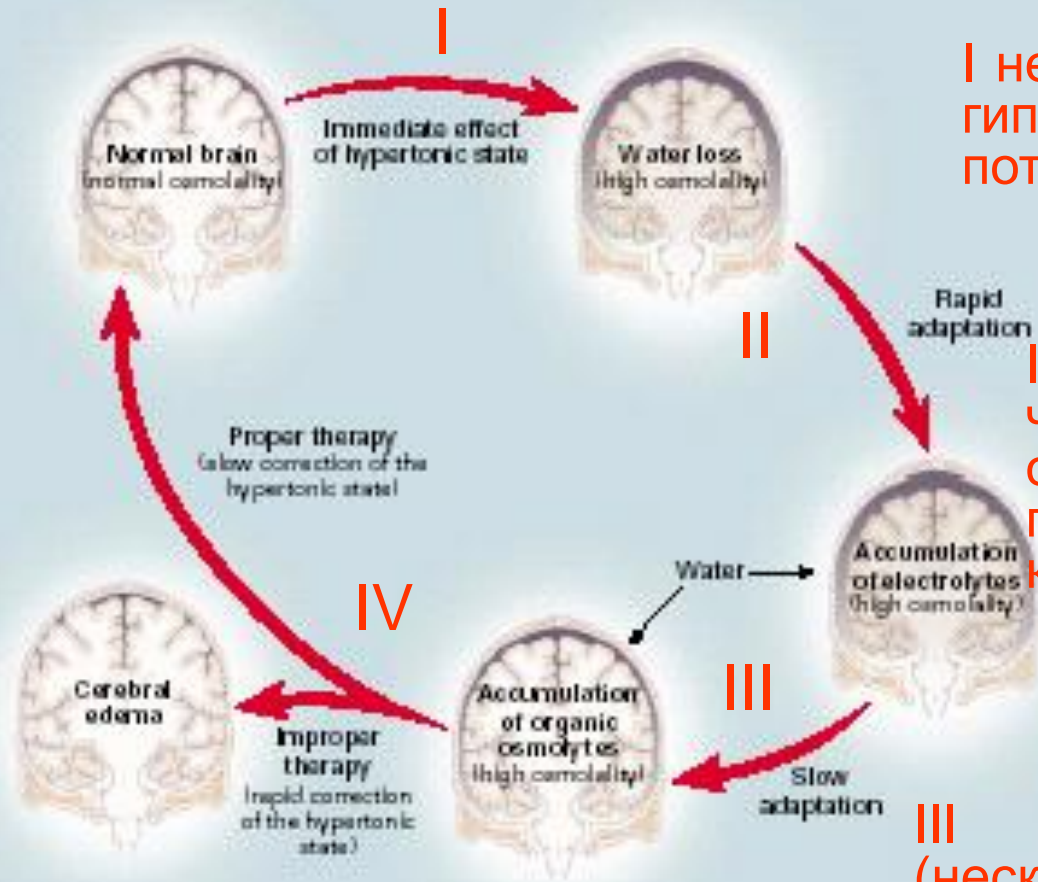
Бластов: 48 %

Глюкоза в ликворе: 3 ммоль/л

Других: - %

Глюкоза в крови: 5 ммоль/л

# Эффекты гипернатриемии на мозг и его адаптация



I немедленный эффект (минуты)– гипертоническое состояние, потеря воды «сжатие» мозга

II –быстрая адаптация (часы)– частичное восстановление объема мозга вследствие проникновения электролитов в клетки

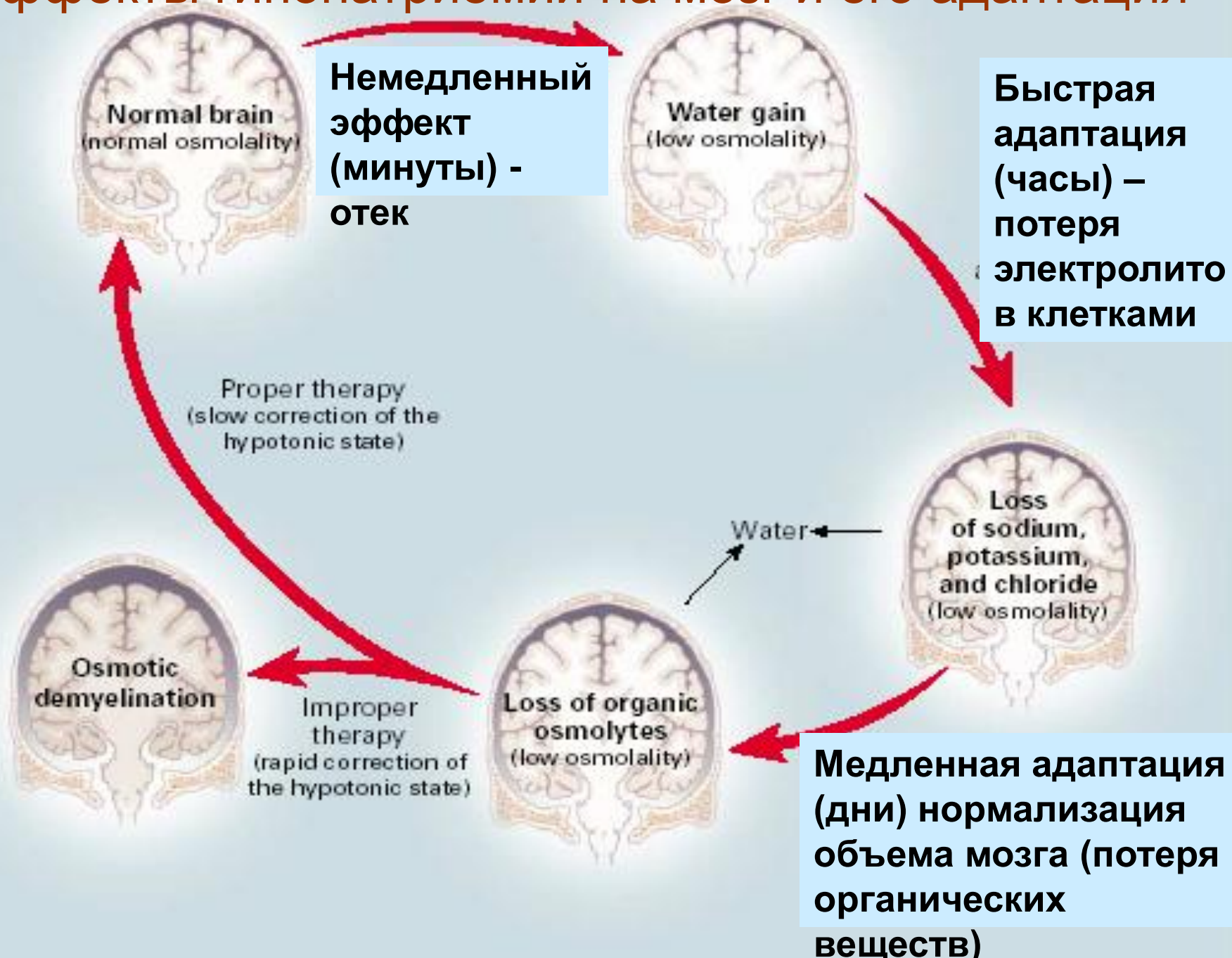
III – медленная адаптация (несколько дней)– нормализация объема мозга за счет проникновения в клетки органических высокоосмолярных веществ

IV – эффекты терапии

Кровоизлияние в мозг у больной с гипернатриемией (уровень натрия сыворотки 185 ммоль/л, дефицит жидкости – 11 л)



# Эффекты гипонатриемии на мозг и его адаптация





# Пациентка Ю., 27 лет

- Карбоплатин 200 мг во второй день курса
- Начало клинических проявлений – через 7 дней после введения
- Полиурия
- Гипотония, тахикардия
- Лихорадка
- Головная боль, нарушение сознания
- Рвота
- Гипокалиемия
- КТ головного мозга – патологии не обнаружено
- Уровень кортизола – норма
- Посев крови – роста нет

# Лабораторные показатели

	12.04.2011	13.04.2011
Диурез, мл/сутки	4050	4300
Потери свободной жидкости, мл/сутки	-4265	-2408
Натрий сыворотки, ммоль/л	123	134
Экскреция натрия, ммоль	870	705
Восполнение потерь натрия, ммоль	350	385+308
Фракционная экскреция натрия, %	4,3	3,9

## Синдром потери воды и соли

- Гипонатриемия  
123 ммоль/л
- FeNa                    4,3%
- Потери Na  
870 ммоль/сут
- Потери свободной  
воды  
5669 мл/сут

## Синдром неадекватной секреции вазопрессина

- Гипонатриемия  
109 ммоль/л
- FeNa                    0,5%
- Потери Na                    85  
ммоль/сут
- Потери свободной  
воды  
1164 мл/сут

1 день

2 день

3 день

Нормосанг



10% NaCl



Гипотиазид



П., 31 г.

2000 мл 10% глюкозы

Рифампицин



Общие порфирины 4 нормы  
 Порфобилиноген 15 норм  
 Нв 136 г/л  
 Билирубин 8 мкмоль/л

Натрий	108 ммоль/л	145 ммоль/л
Осмолярность	232 мосм	290 мосм
Нв	125 г/л	140 г/л
Билирубин	49 мкмоль/л, 9 мкмоль/л свободный	42 мкмоль/л
ретикулы		8%



Красная моча



Боли в животе



Кома

Диагноз ОПП

# Гипервискозный синдром

Больная В., 65 лет

Диагноз Множественная миелома

Уровень сознания – 9 баллов по ШКГ

В анамнезе – падение, травма головы

Нв 65 г/л

Тромбоциты 44 x 10<sup>9</sup>/л

Протромбин по Квику 40 %

АЧТВ 50 сек

Общий белок 150 г/л

# Гипервискозный синдром

Больная В., 65 лет

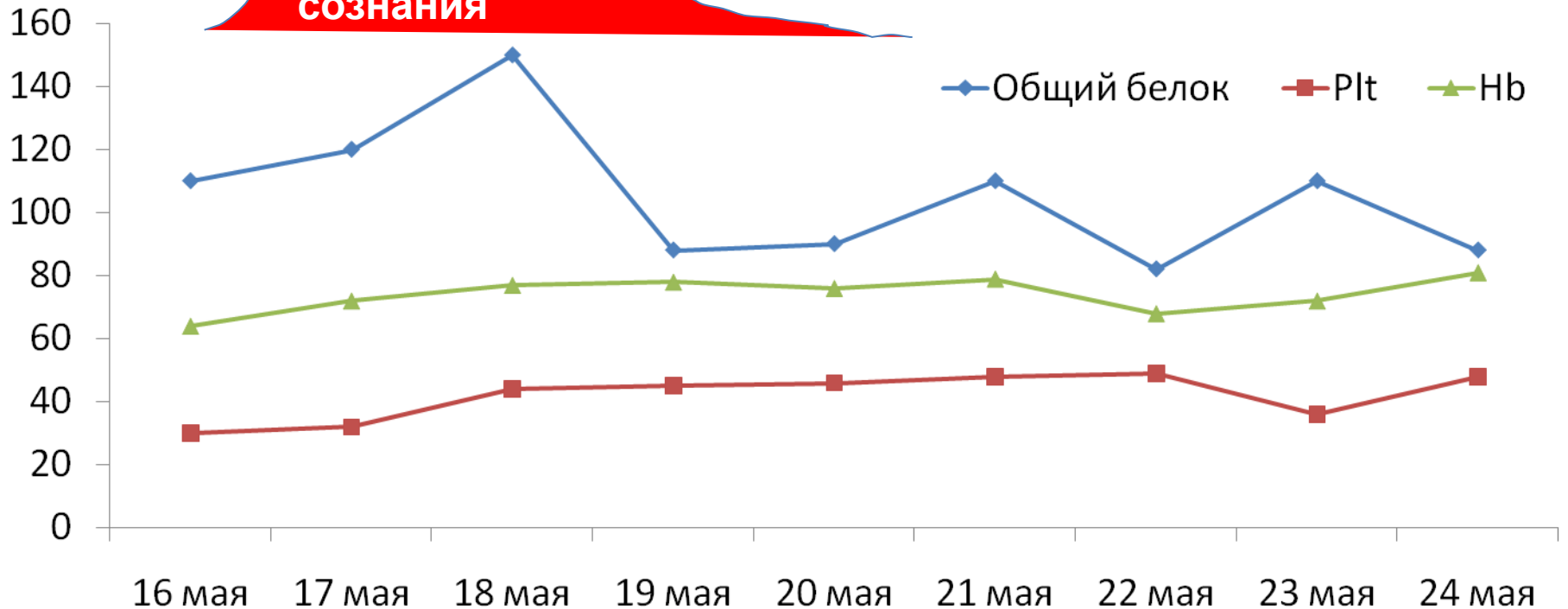
Диагноз Множественная миелома

Велкейд, ЦФ, декса

Травма  
головы

Плазмаферезы

Нарушение  
сознания



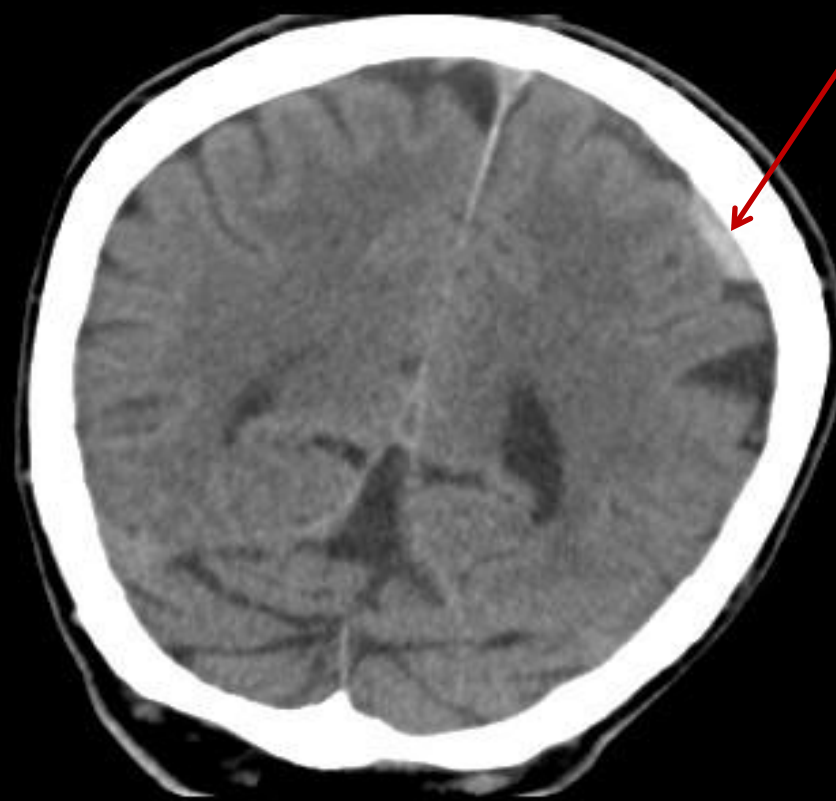


VALEEVA L.G.  
13

[H]

18.05.2012  
22:13:36  
17153

[R]



[L]

SP: 51.0mm  
ST: 4.0mm  
C40  
W120

Not for diagnostic use

[F]

TOSHIBA

# Гипервискозный синдром

Больная В., 65 лет

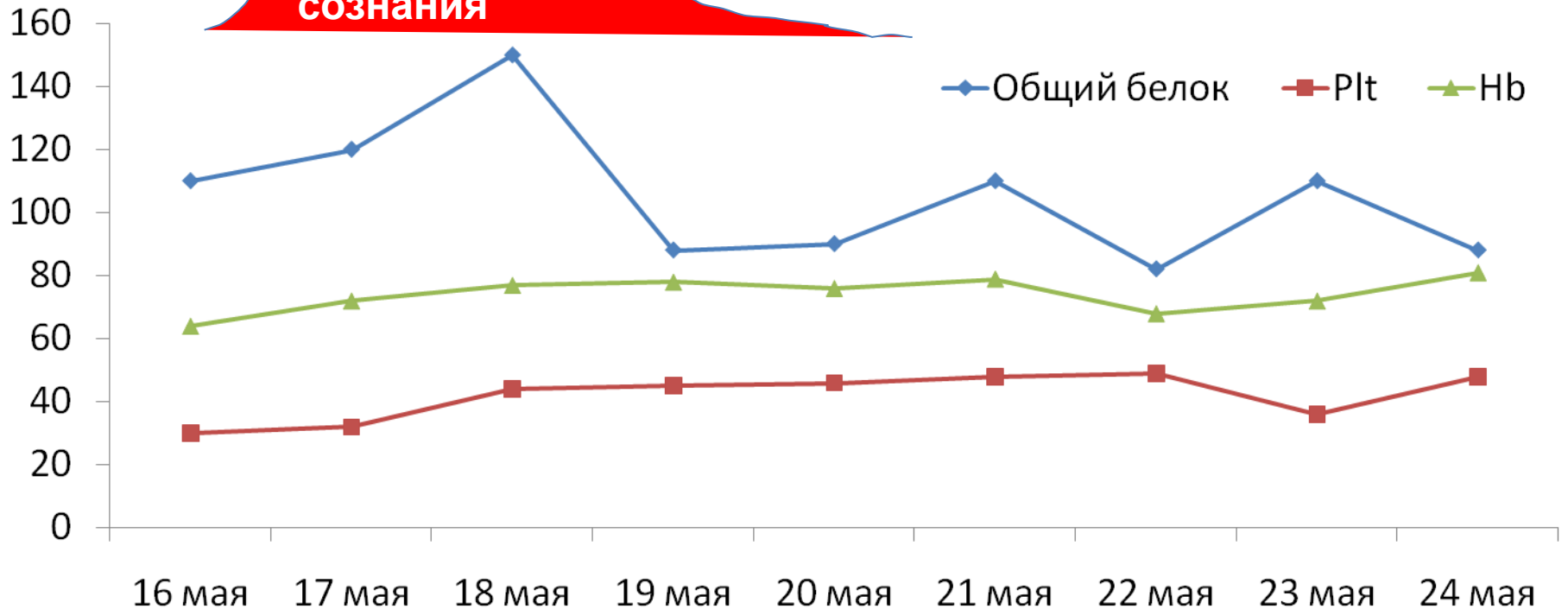
Диагноз Множественная миелома

Велкейд, ЦФ, декса

Травма  
головой

Плазмаферезы

Нарушение  
сознания

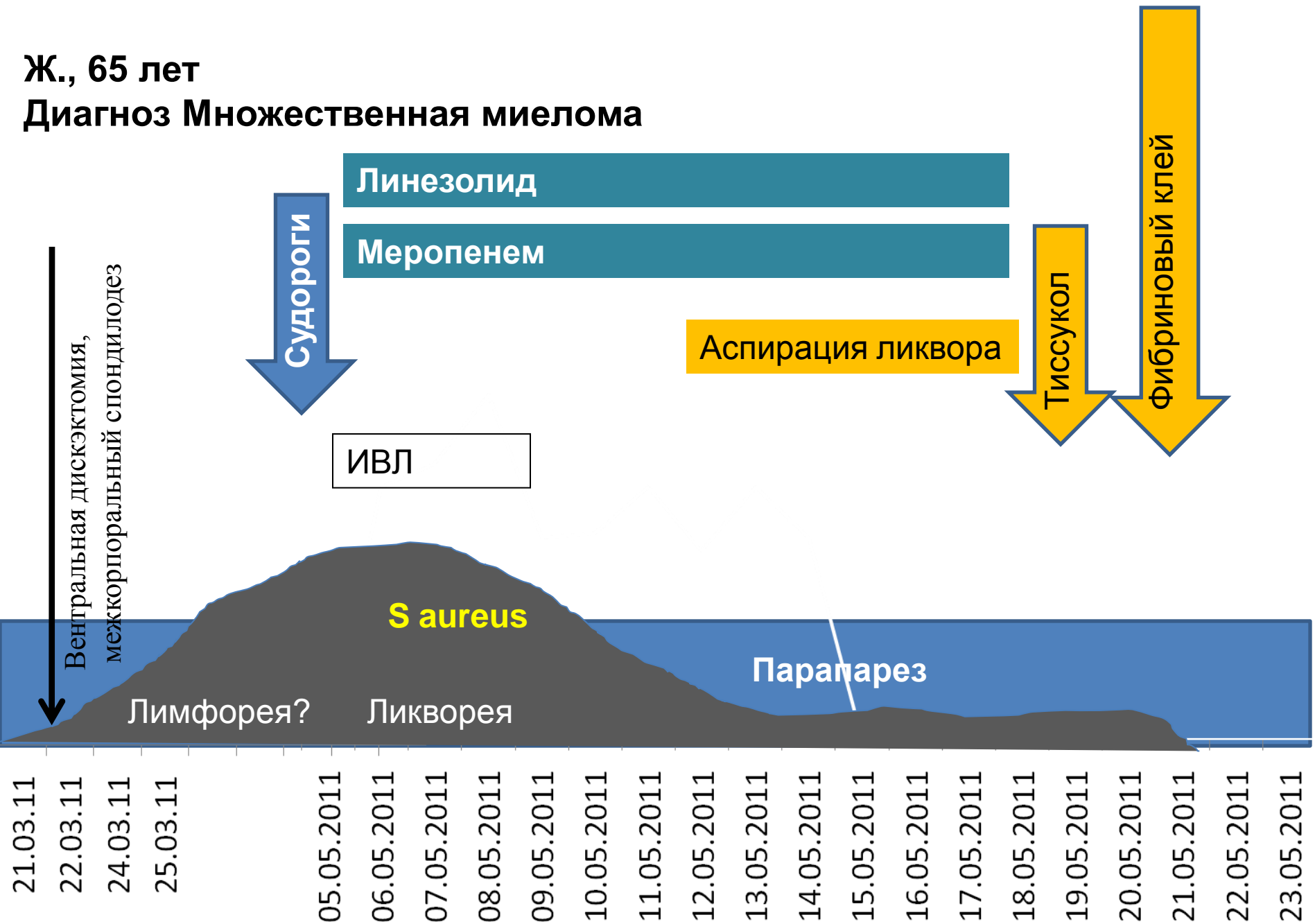


**Ж.И.И 58 лет, № и/б 951**

**Диагноз:** Множественная миелома G ламбда VJ ламбда III B стадия, диффузно очаговая форма. Вторичный иммунодефицит. ХПН. Анемия. Очаги деструкции в шейном, грудном, пояснично - крестцовом отделах позвоночника. Блок спинномозгового канала на уровне L3-L4, компрессия спинного мозга, нижний вялый парапарез. Состояние после лучевой терапии, состояние после декомпрессии спинного мозга, спондилодеза L3-L4., одного курса ПХТ PAD и одного курса ПХТ Велкейд + дексаметазон.

Ж., 65 лет

Диагноз Множественная миелома



Вентральная дискэктомия,  
межкорпоральный спондилодез

Судороги

Линезолид

Меропенем

Аспирация ликвора

ИВЛ

S aureus

Парапарез

Тиссукол

Фибриновый клей

Лимфорея?

Ликворея

21.03.11  
22.03.11  
24.03.11  
25.03.11

05.05.2011  
06.05.2011  
07.05.2011  
08.05.2011  
09.05.2011  
10.05.2011  
11.05.2011  
12.05.2011  
13.05.2011  
14.05.2011  
15.05.2011  
16.05.2011  
17.05.2011  
18.05.2011  
19.05.2011  
20.05.2011  
21.05.2011  
22.05.2011  
23.05.2011

# Поступление контраста, введенного интратекально, в забрюшинное пространство

ZHARKOV I.I.  
103

[A]

05.05.2011  
12:47:59  
9015



SP:-102.0mm  
ST: 1.0mm  
C40  
W400

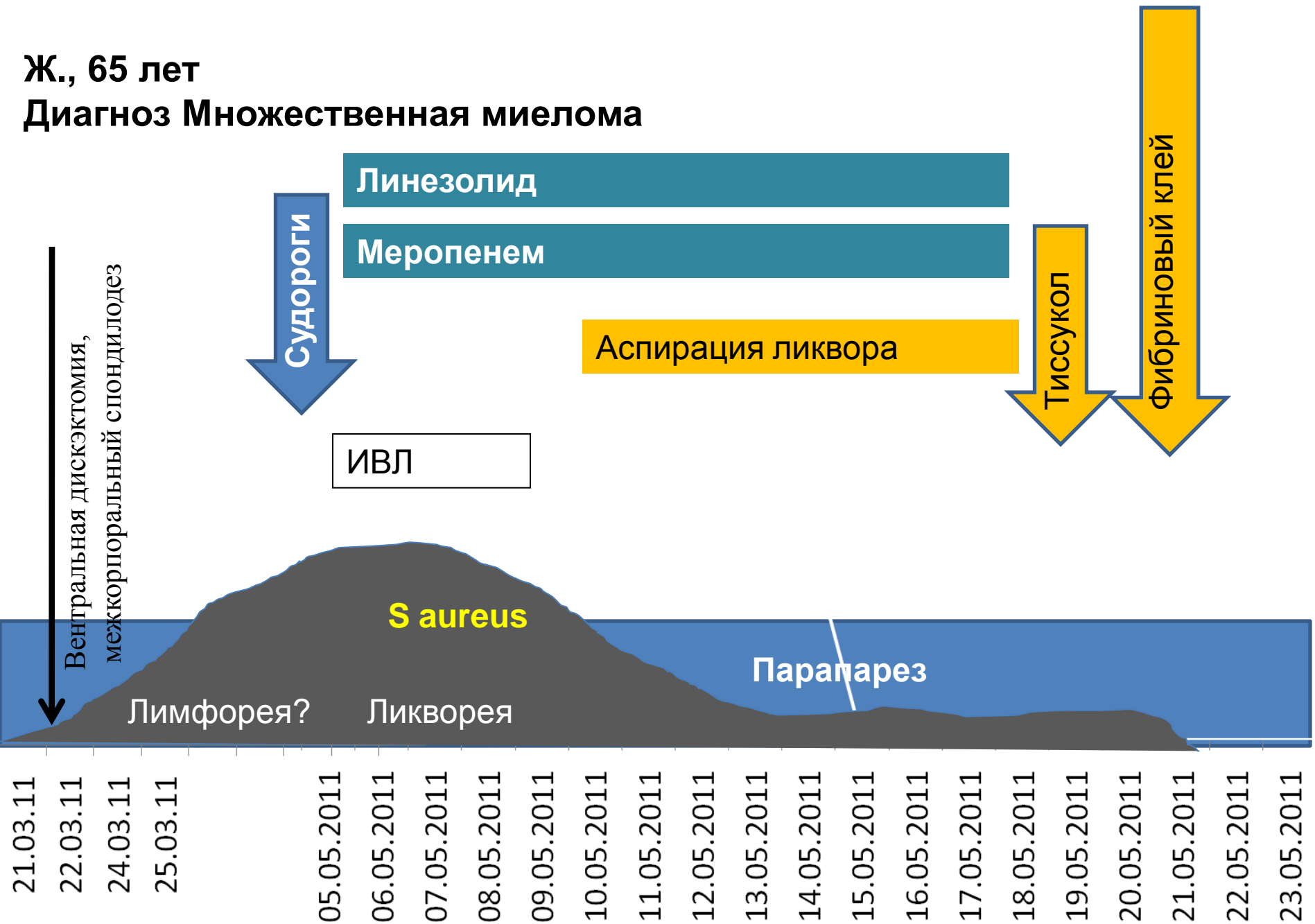
Not for diagnostic use

[F]

TOSHIBA

Ж., 65 лет

Диагноз Множественная миелома



**600-800 мл**

**Суточная секреция ликвора**

**250 мл**

**Объем циркулирующего ликвора**

**75<sub>мл</sub>**

**Объем ликвора в головном мозге**

**25 мл**

**Объем ликвора в желудочках мозга**







# Аспирация ликвора с помощью перфузоров



# Сохраняющаяся ликворея





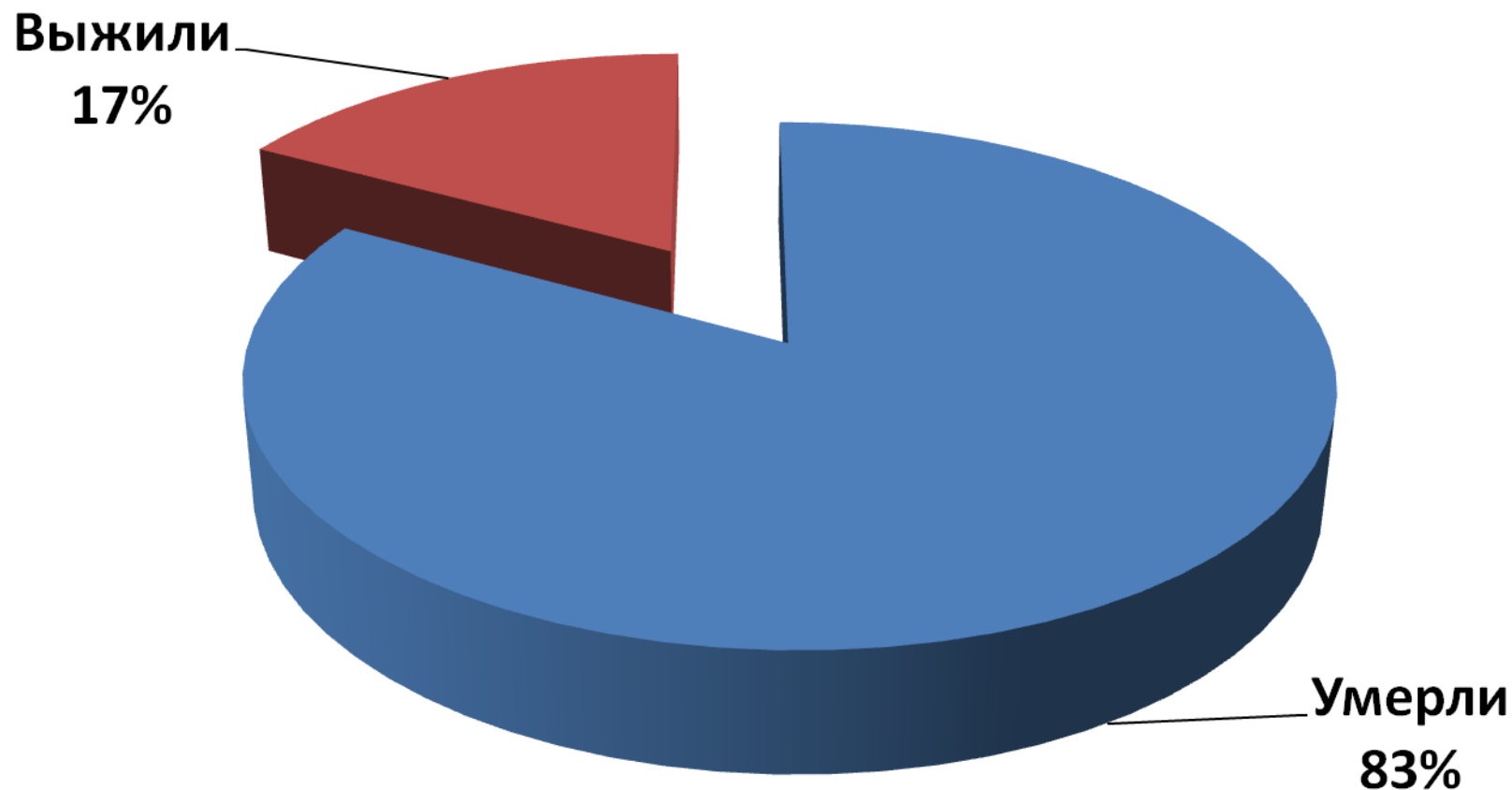
# Введение тиссукола



# Введение фибринового клея (крио, Са С12, тромбин)

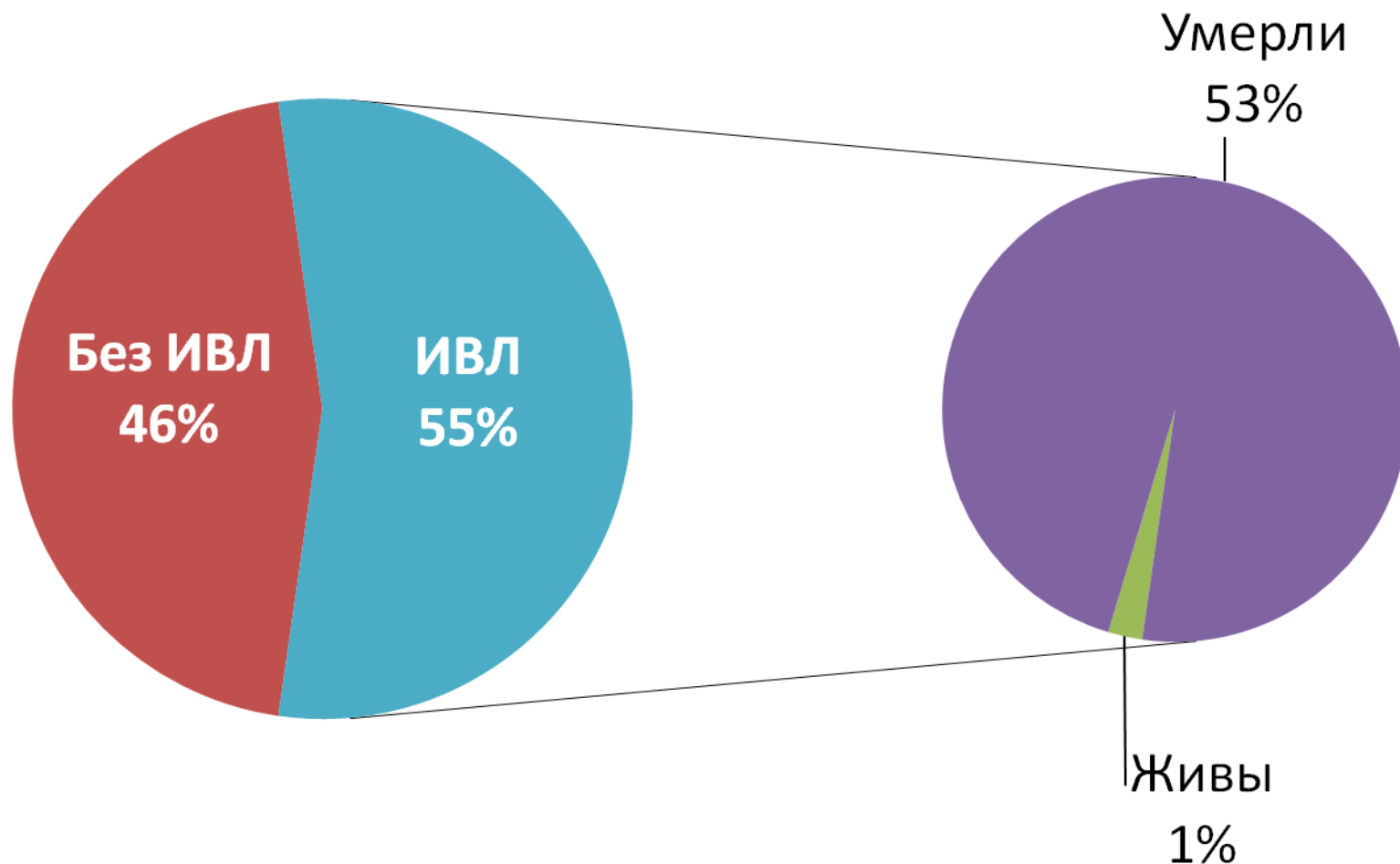


# Постгипоксическая энцефалопатия








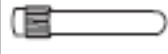
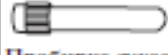



# ИВЛ при неврологических нарушениях у гематологических больных





**Таблица 2.** Направление биологического материала на исследования

	Объем	Материал	Куда	Что смотреть
 Шприц 2мл	2 мл	СМЖ	Экспресс-лаборатория ОРИТ	Подсчет лейкоцитов на счетчике Лактат ✓ Глюкоза
 Шприц 2мл	2 мл	СМЖ	Бактериологическая лаборатория ГНЦ	Окраска по Граму Окраска по Цилю—Нильсену Посев Галактоманнан ✓ Глукуронооксиломаннан ✓
 Эппендорф 2 мл	2 мл	СМЖ	Вирусологическая лаборатория ГНЦ	ПЦР ЦМВ ✓ ПЦР ВЭБ ✓ ПЦР ВПГ 1, 2, 6 ✓ (при положительной качественной — количественная ПЦР)
 Шприц 2мл	2 мл	СМЖ	Клиническая лаборатория цитологии ГНЦ	Концентрация белка Цитоз в камере Фукса—Розенталя Формула (содержание нейтрофилов, лимфоцитов, выявление бластных клеток) ✓
 Шприц 2мл	2 мл	Артериальная кровь	Экспресс-лаборатория ОРИТ	Глюкоза Лактат
 Пробирка сухая или с активатором свертывания	5 мл	Кровь	Бактериологическая лаборатория ГНЦ	Галактоманнан ✓
 Пробирка сухая или с активатором свертывания	5 мл	Кровь	Вирусологическая лаборатория ГНЦ	Антитела (IgM и IgG) к ВПГ 1, 2, 6, ЦМВ, ЭБВ ✓
 Пробирка с ЭДТА	5 мл	Кровь	Вирусологическая лаборатория ГНЦ	ПЦР ЦМВ ✓ ПЦР ВЭБ ✓ ПЦР ВПГ 1, 2, 6 ✓ (при положительной качественной — количественная ПЦР)

**Протокол выполнения люмбальной пункции**

2012 год

# Выводы

1. Кровоизлияния и судорожный синдром – наиболее частые синдромы в гематологической клинике
2. Нейроинфекцию у гематологических больных могут вызывать самые разнообразные патогены, в связи с чем обследование должно носить скрининговый характер.
3. Неблагоприятными прогностическими факторами являются ИВЛ и постгипоксическая энцефалопатия.