

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

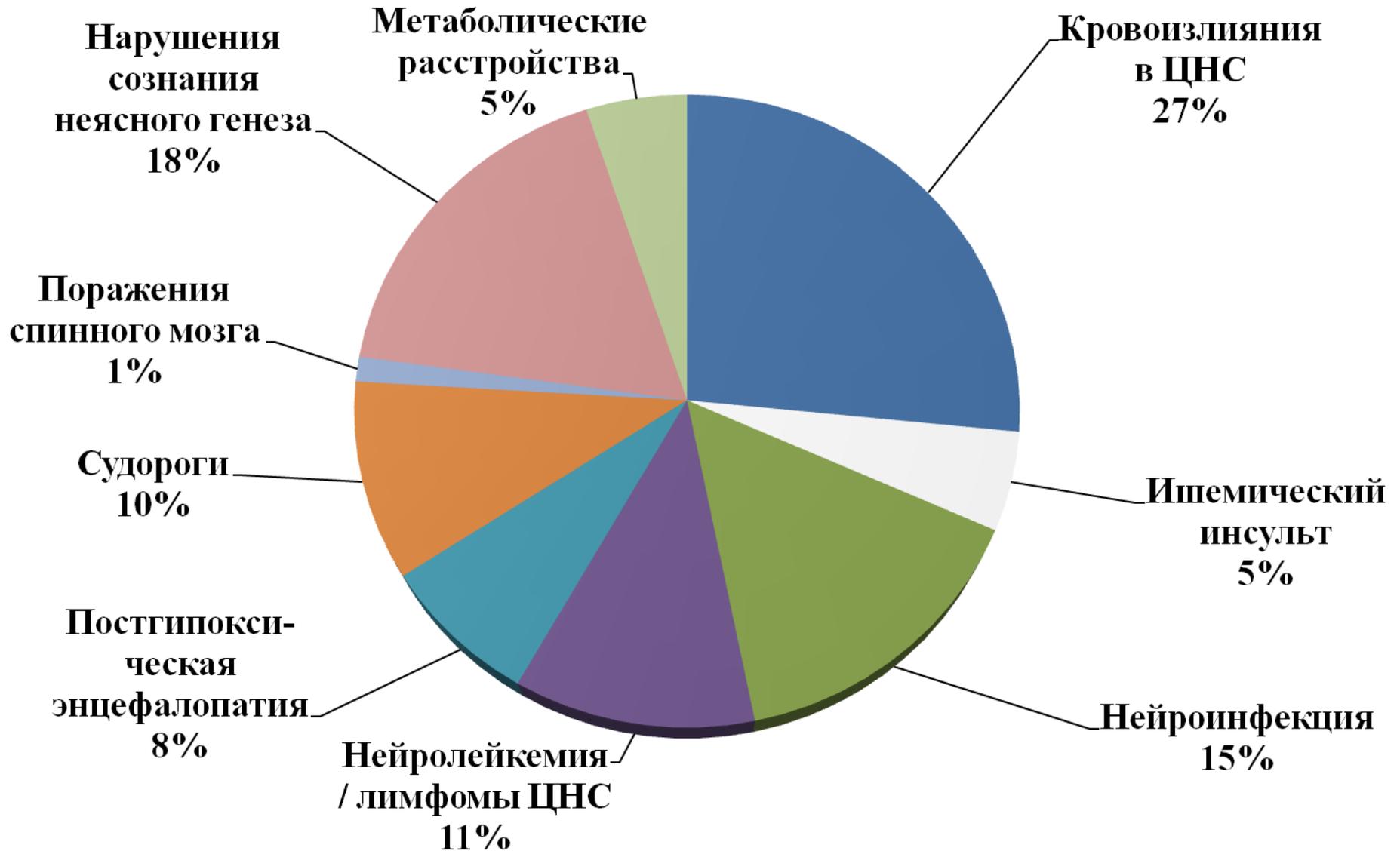
Непрямые

- 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)

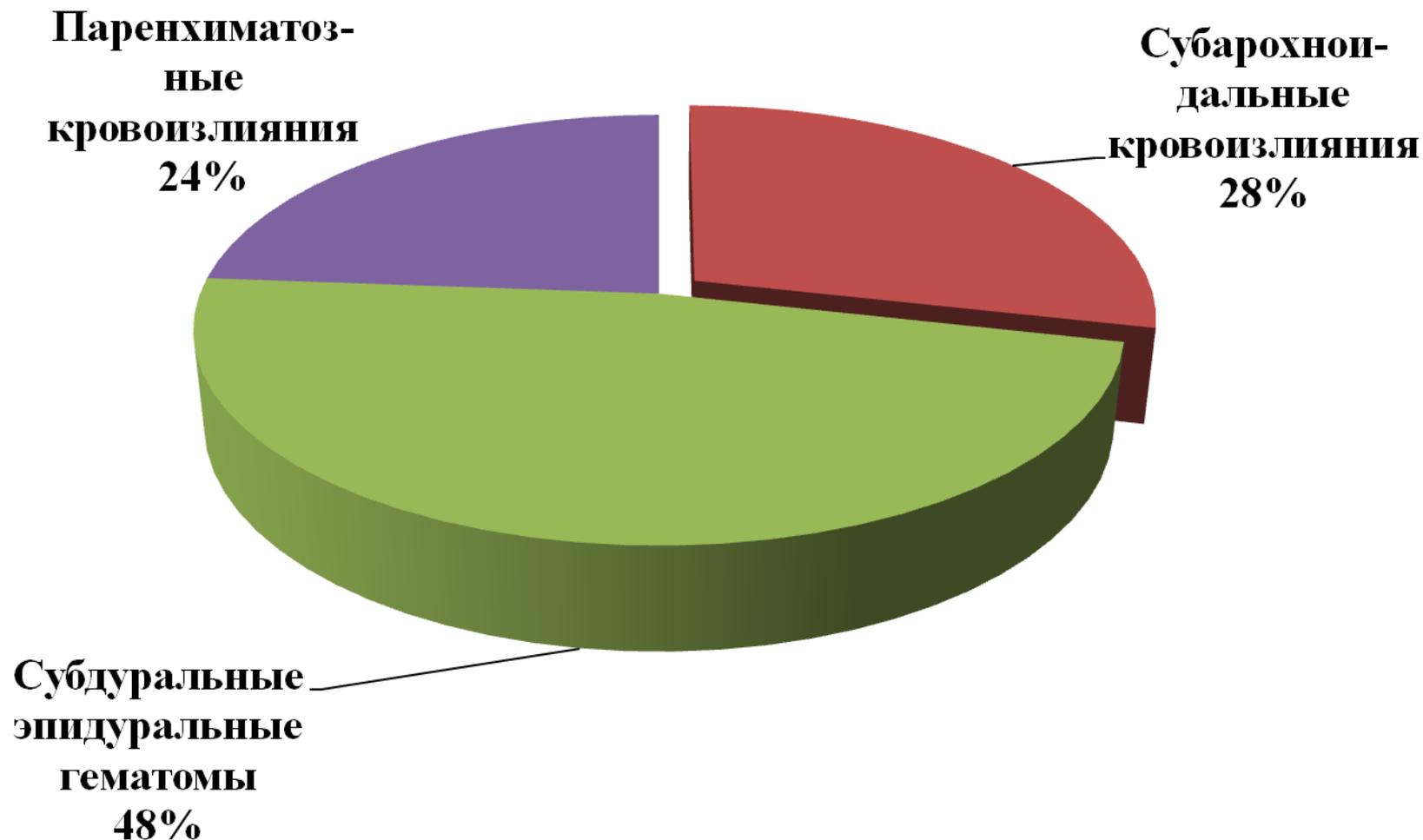
**Частота неврологических нарушений,
выявляемых у гематологических больных,
поступивших в ОРИТ ($n = 450$)**



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



Структура геморрагических осложнений ($n = 21$)



Черепно-мозговая травма у больного гемофилией А

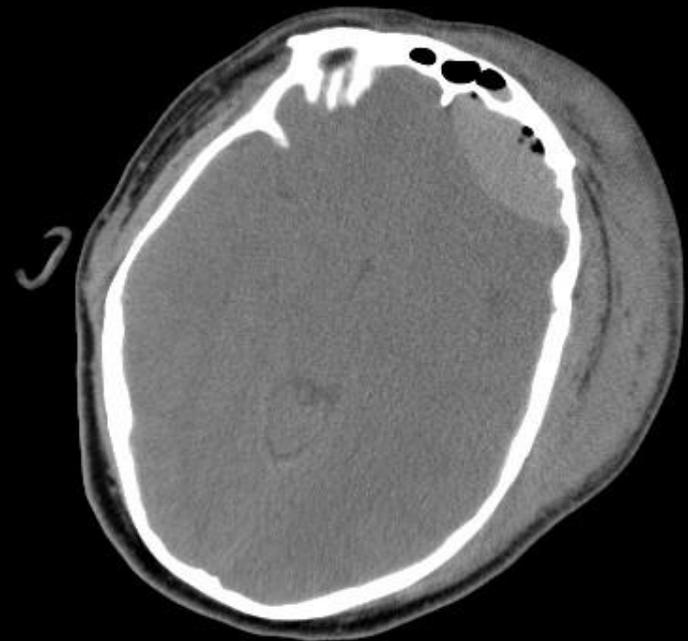
AVDEEV E. G.
33

[A]

04.12.2011
0:25:14
13429



[R]

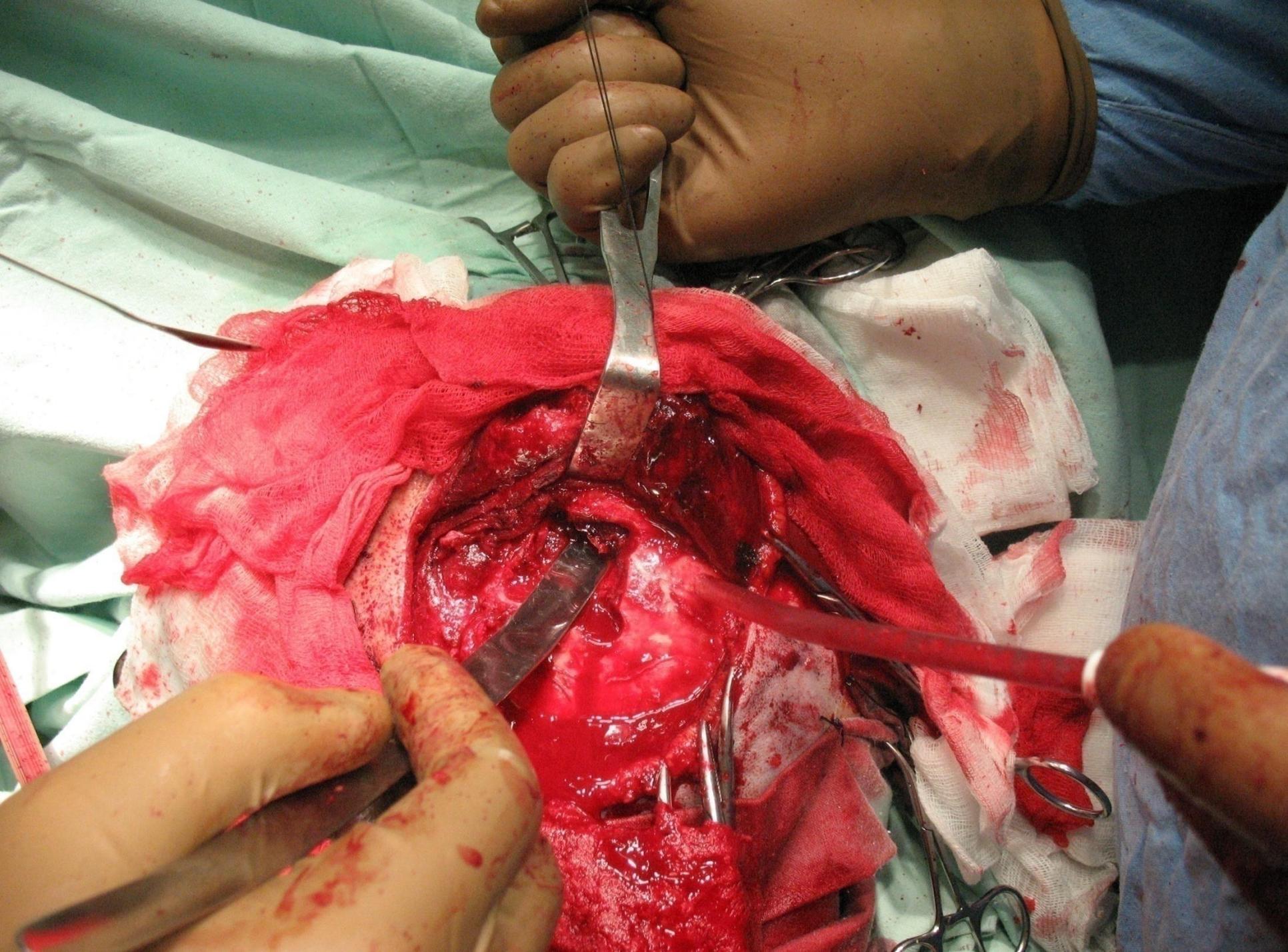


[L]

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.

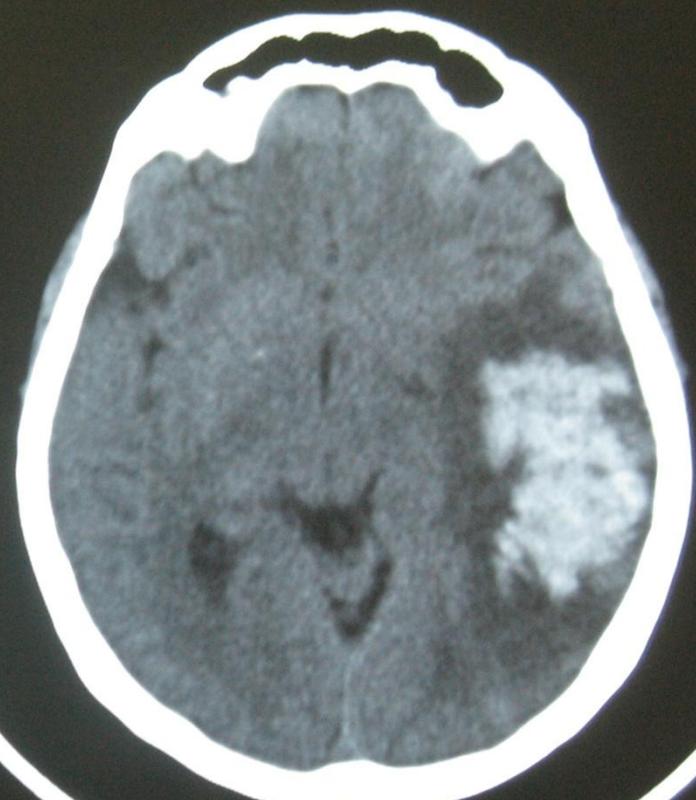
2012.02.24 09:04:08.307
120kV/ 225mAs
0.75s/5.0mm/0.5x32
HP21.0

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

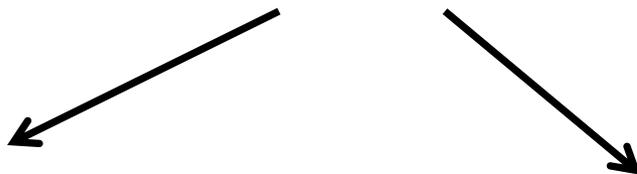
M: (240.00)
15185 3:17
80.00mm
+13.5D

MO

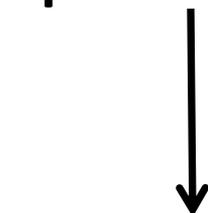
2012.02.
0.75

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%)

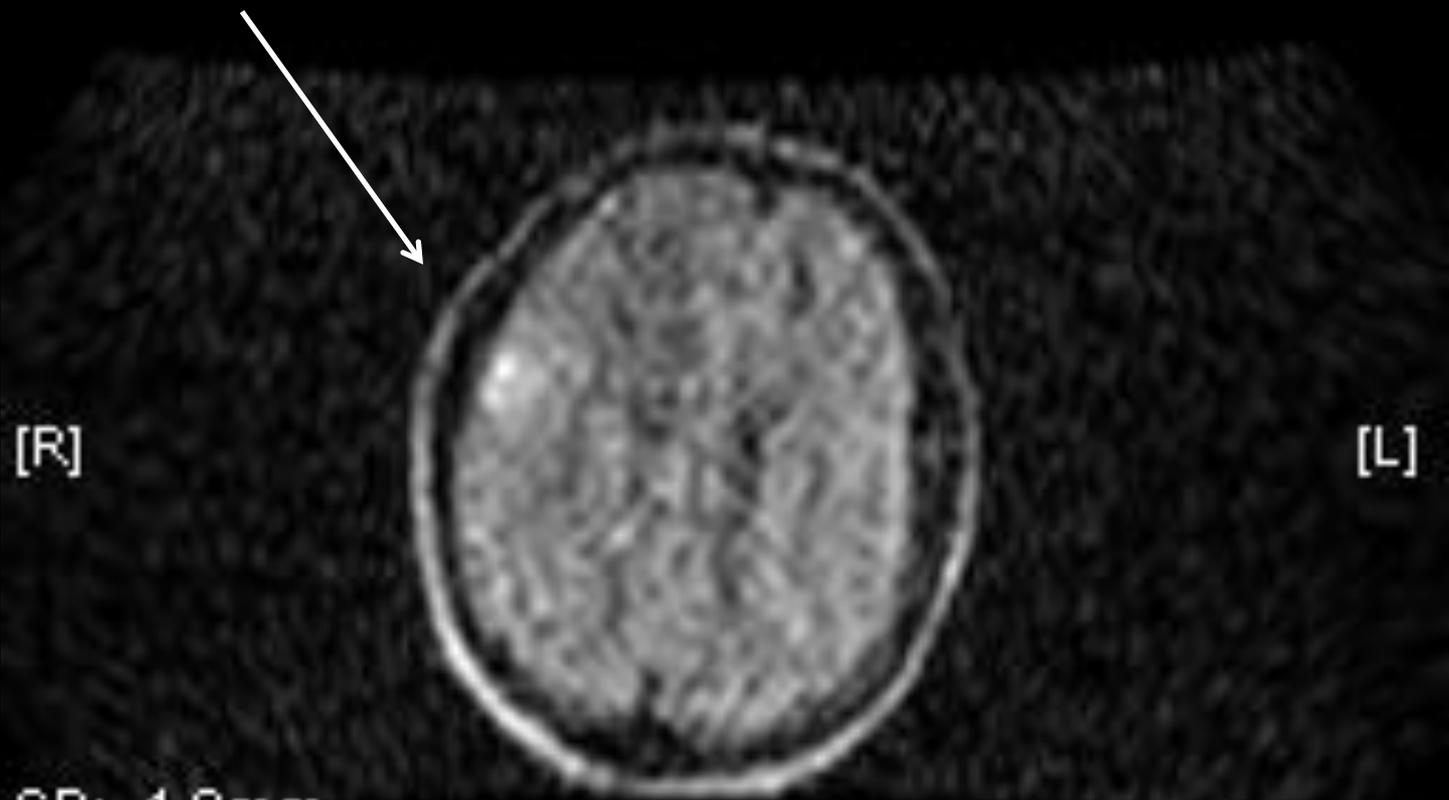
Больной П., 29 лет

- 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 $1.3 \times 10^9/\text{л}$

PI
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 – 60×10^9 /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

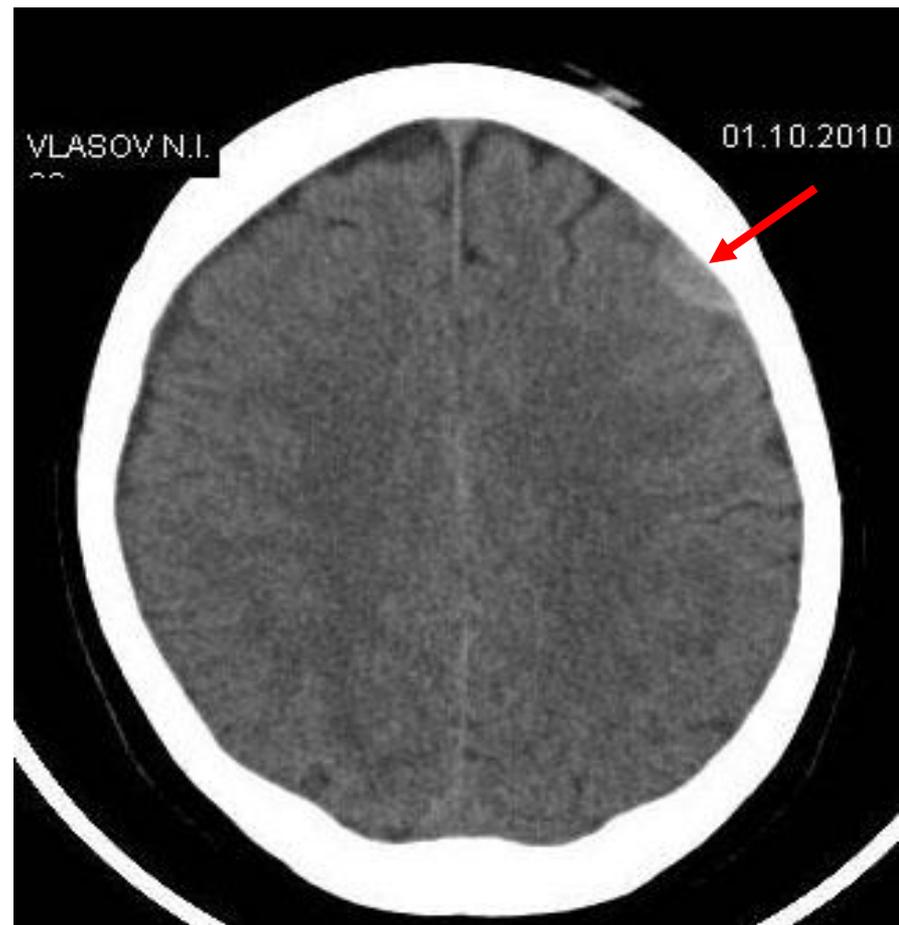
28.09.10 – головные боли в правой лобной области, без очаговой и менингеальной неврологической симптоматики

ПХТ

30.09.10 (92д) - L-Asp №6

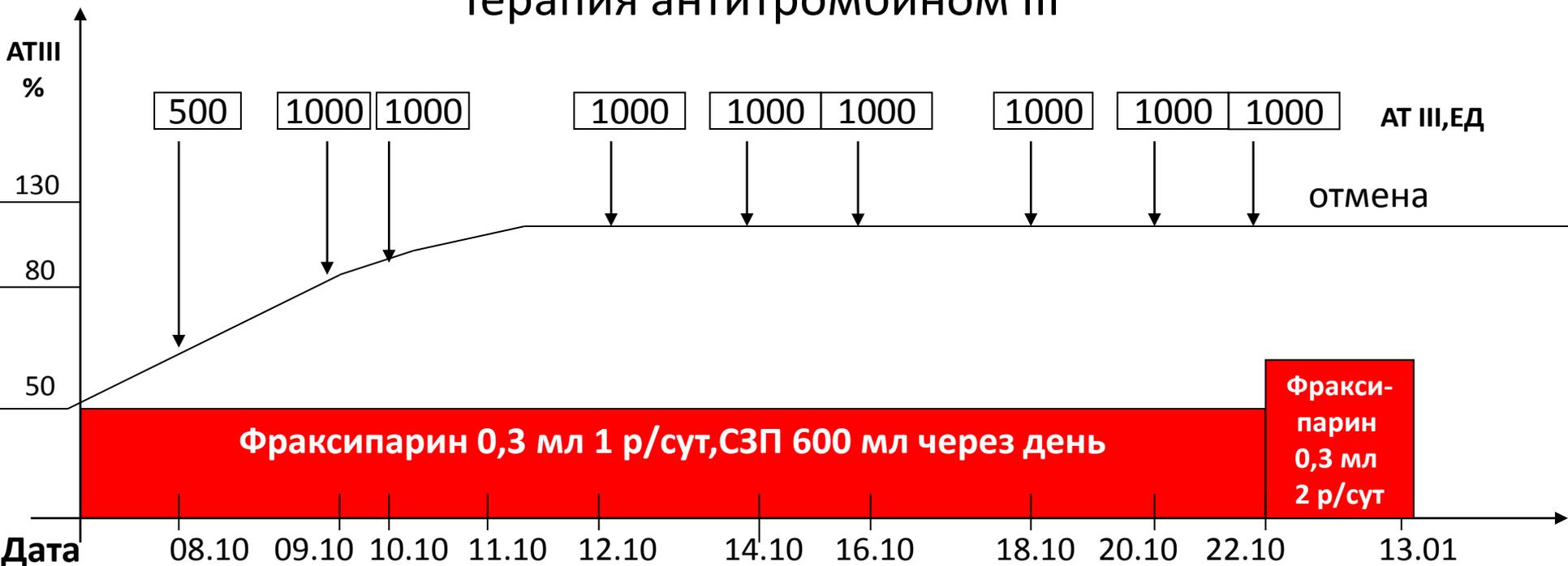
01.10.10 – КТ головного мозга

01.10.10 - КТ головного мозга



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

Терапия антитромбином III



Фраксипарин 0,3 мл 1 р/сут, СЗП 600 мл через день

**Фраксипарин
0,3 мл
2 р/сут**

Обтурирующий тромбоз поверхностной бедренной, подколенной, передней и задней большеберцовых вен справа

Частичная реканализация передних и задних большеберцовых вен

Полная реканализация передних и задних большеберцовых вен

Структура инфекционных поражений ЦНС



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

WBC $0.3 \times 10^9/\text{л}$

Plt $36 \times 10^9/\text{л}$

t 40°C

Интерлейкин-6 27781 пг/мл (норма до $5,9 \text{ пг/мл}$)

СРБ 337 мг/л (норма $5,0 \text{ мг/л}$)

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

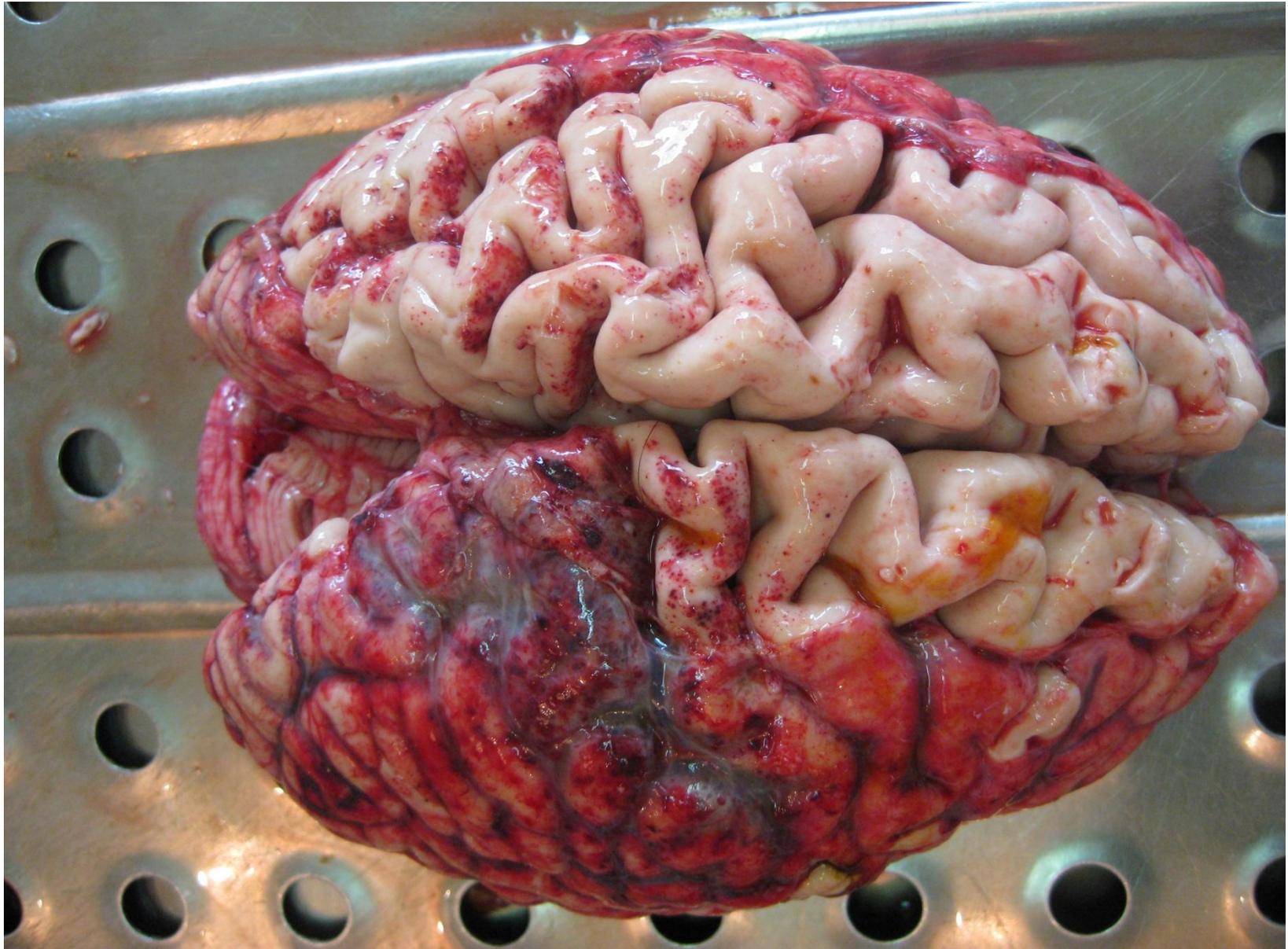
Других: % Глюкоза в крови: ммоль/л

Направлен на анализ:

- бактериологический
- в экспресс лабораторию орит
- вирусологический
- общий

Обнаружены пневмококки

Гнойный пневмококковый менингит у больной в агранулоцитозе (аутопсия)





RAMBUSTI G.

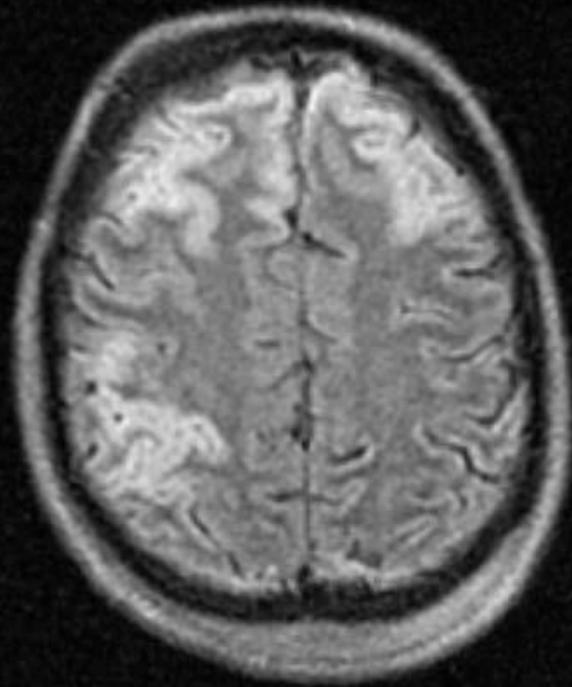
5

[A]

HEAD

12.02.2010

16:59:46



[L]

AP: 72.6mm

AT: 6.0mm

308

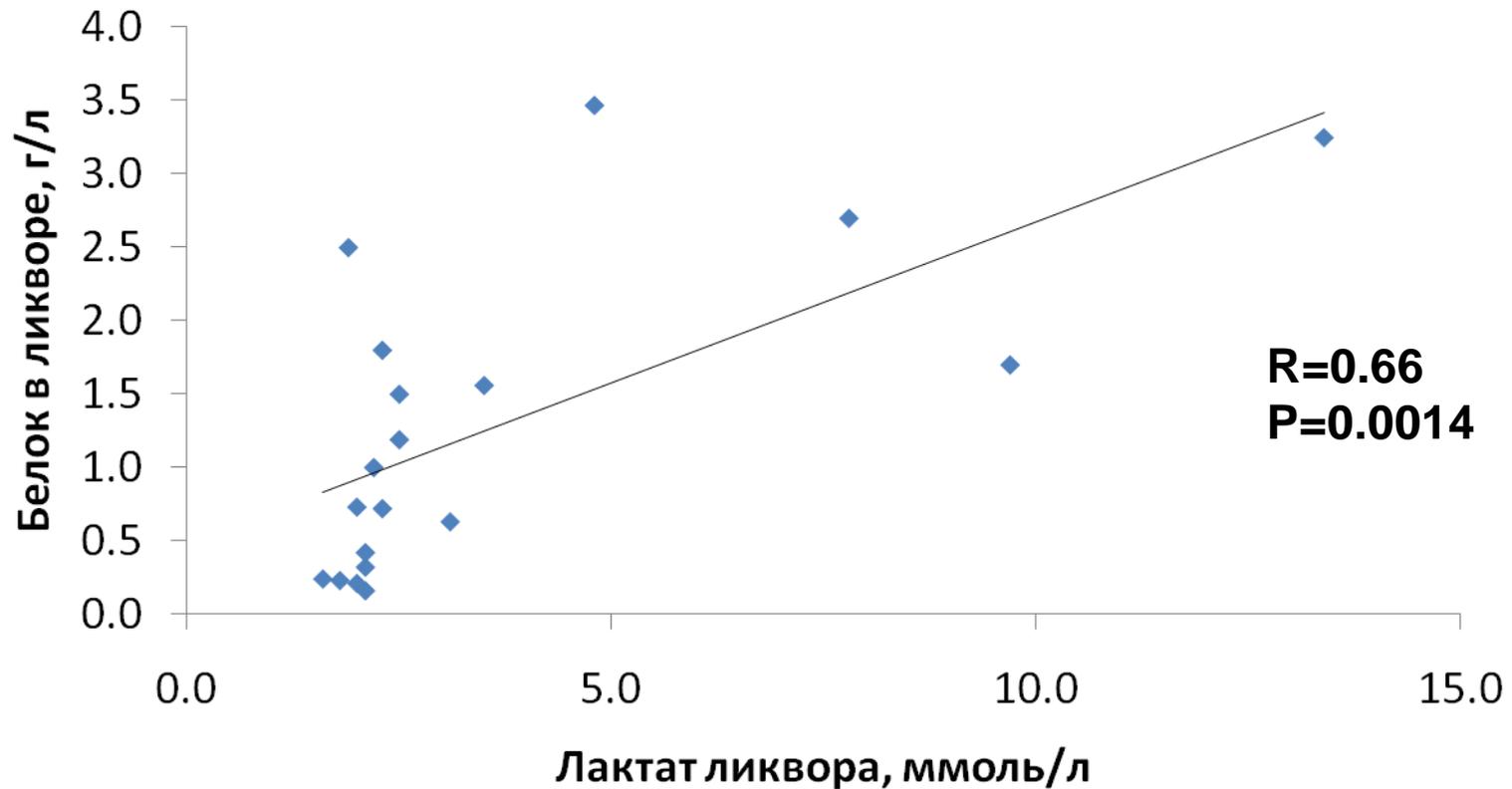
617

Not for diagnostic use

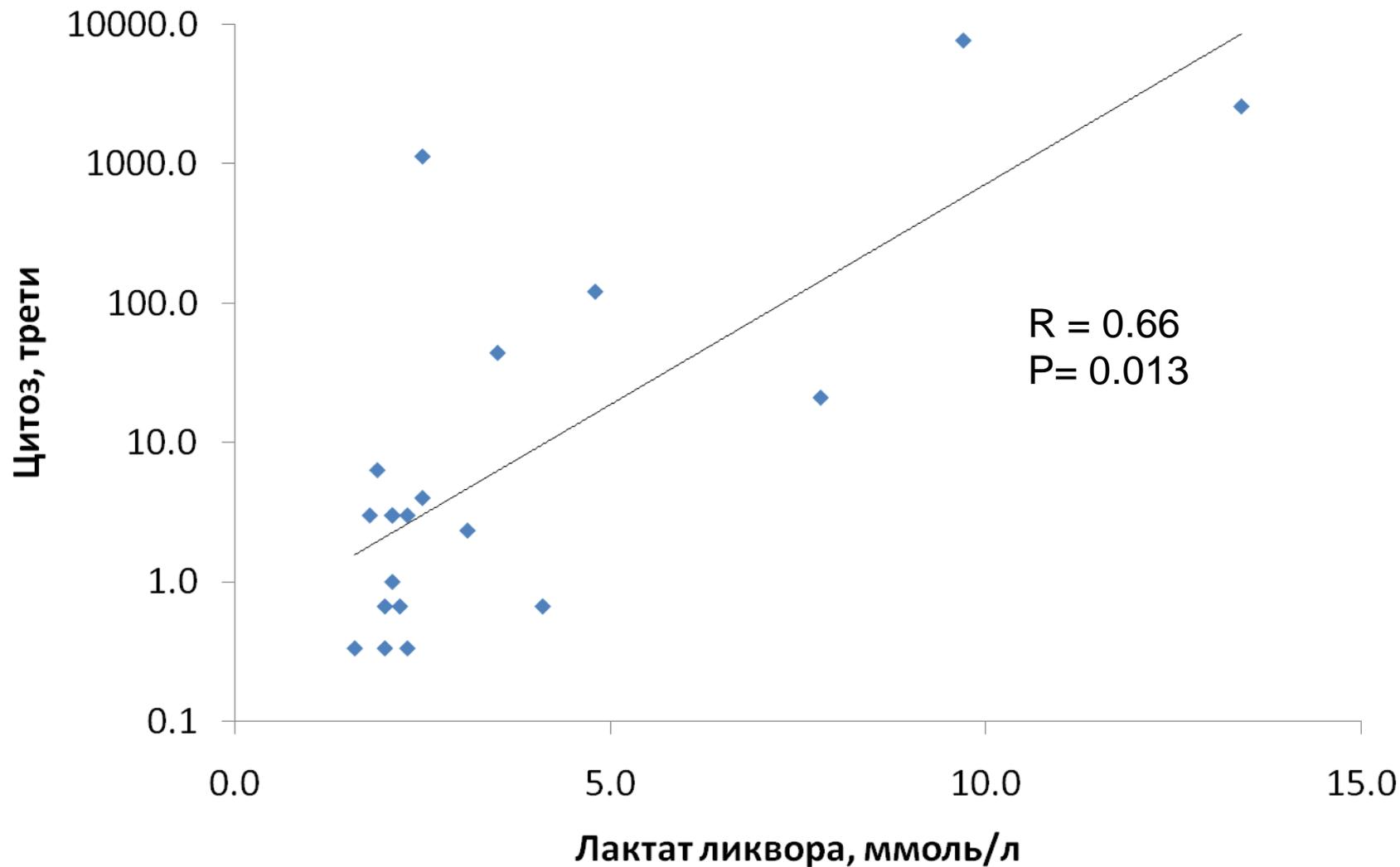
[P]

GE MEDICAL SYSTEMS

Корреляция между белком и лактатом в ликворе



Корреляция между цитозом и лактатом ликвора



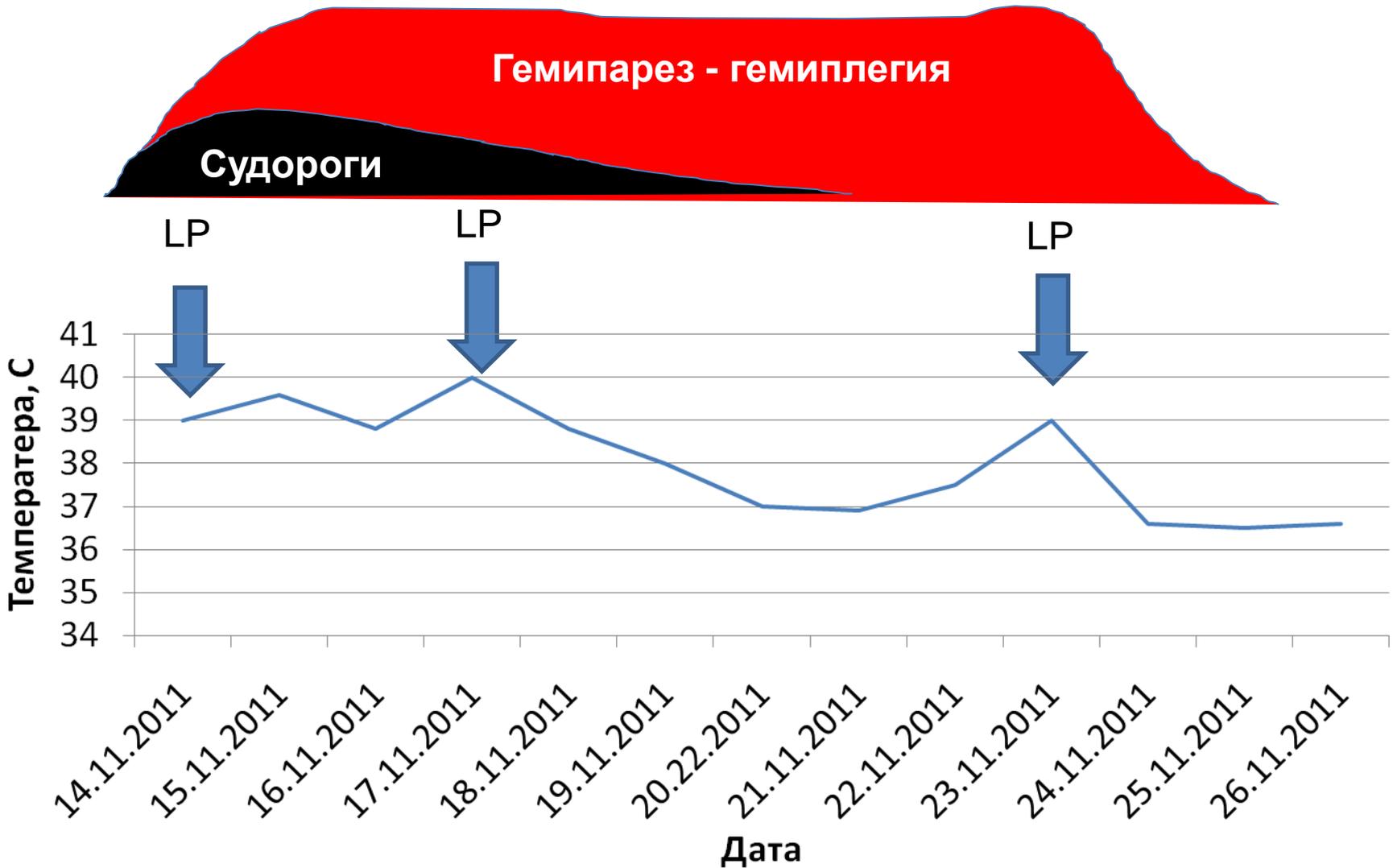
Грибковые поражения ЦНС

Гранулоцитопения – длительность
Стероиды

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

Меропенем 6 г

Кеппра 1500 мг



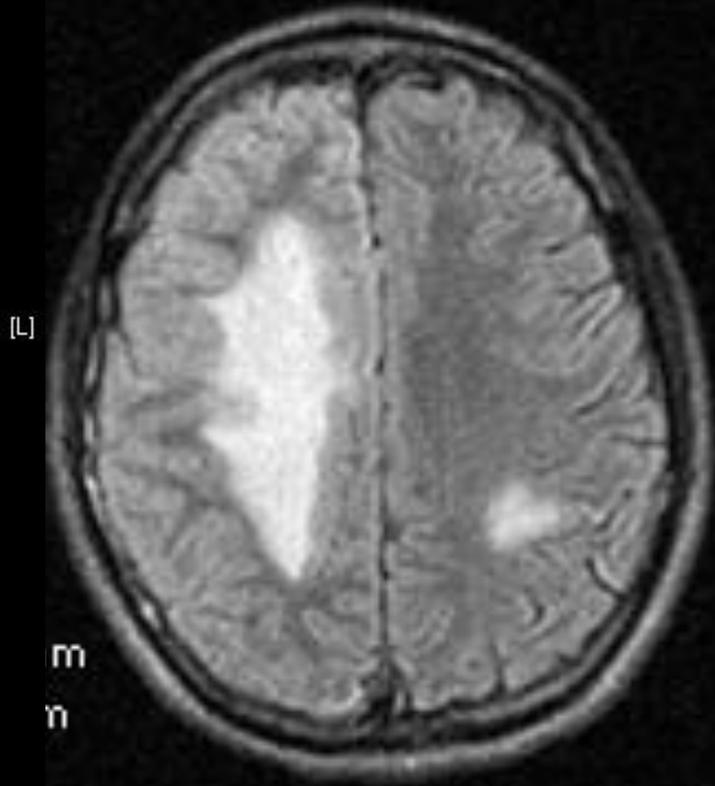
KT

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 анестезирующие препараты: 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 ориг

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 анестезирующие препараты: 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

Глюкуроноксигломаннан 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:

Лимфоцитов: %

Лактат в ликворе: ммоль/л

- бактериологический
- в экспресс лабораторию ориг
- вирусологический
- общий

Нейтрофилов: %

Белок в ликворе: г/л

Бластов: %

Глюкоза в ликворе: ммоль/л

Других: %

Глюкоза в крови: ммоль/л

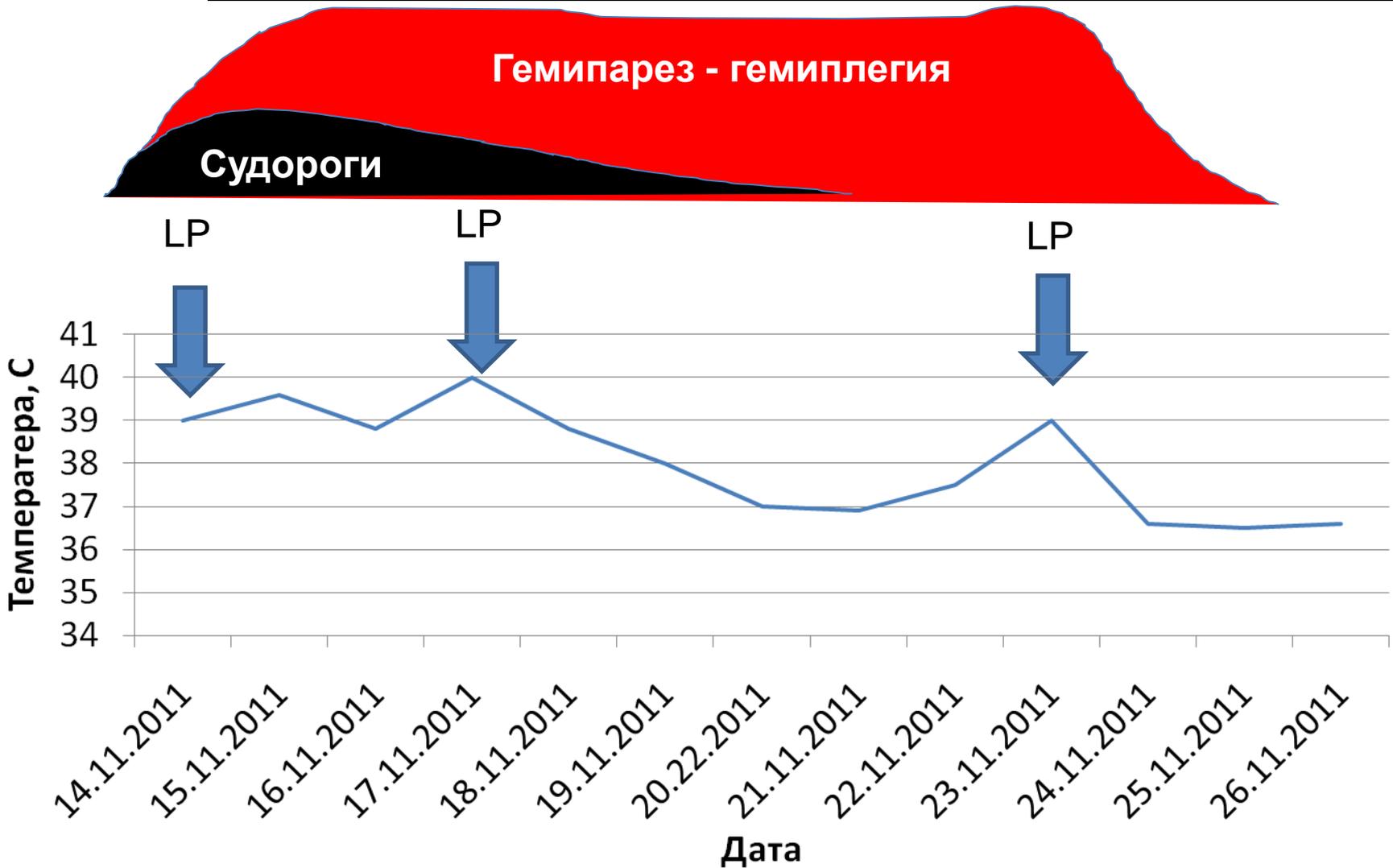
Глюкуронооксиломаннан +

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

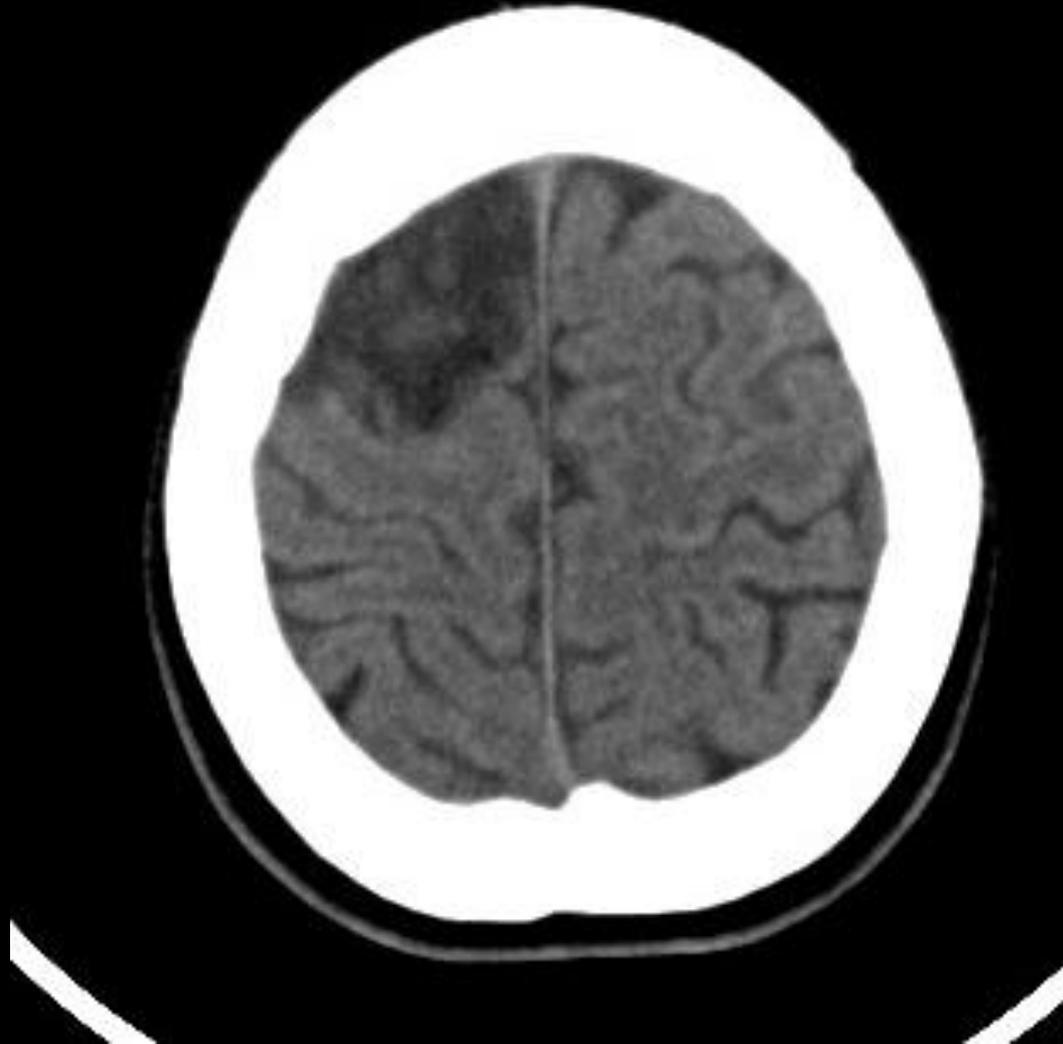
Меропенем 6 г

Амфо В 50 мг, Флю 600 мг

Кеппра 1500 мг



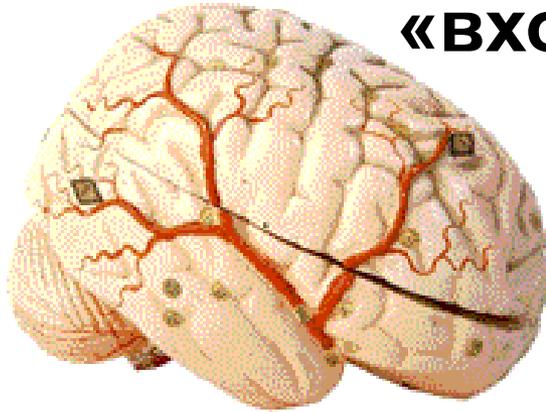
Остаточные изменения после лечения Амфо Б и флюконазолом



Криптококкоз ЦНС

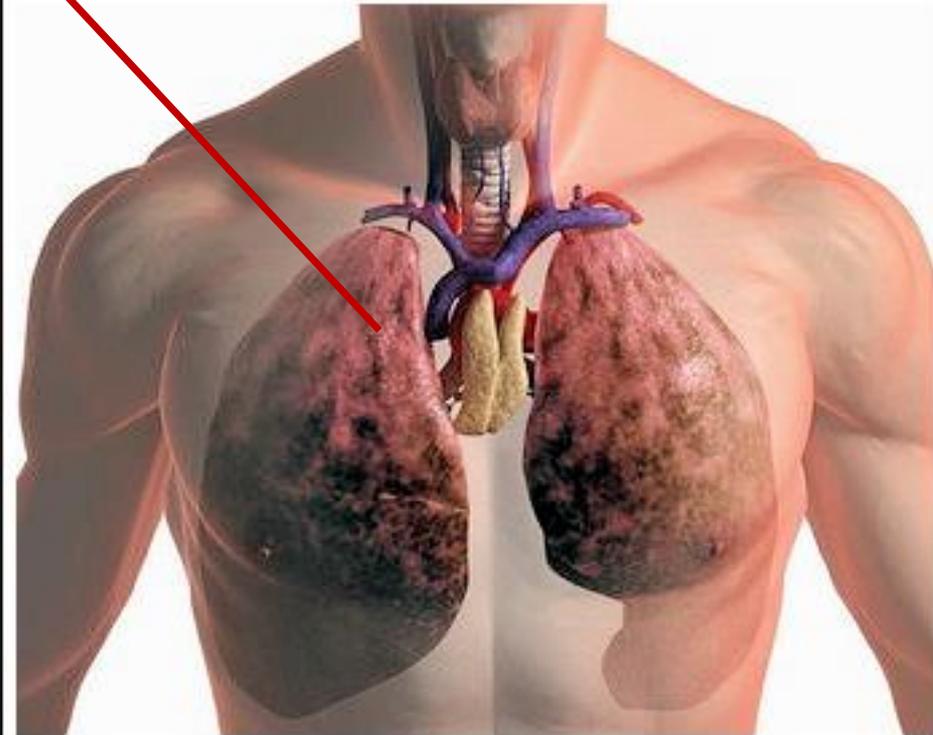
- Среди ВИЧ инфицированных 1700-6600 на 100,000 человек
- Среди лиц без ВИЧ инфекции 0.2-0.9 на 100 000 населения
- Среди гематологических больных с менингитом частота достигает 16%

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 λ и белка Бенс-Джонса λ , диффузно очаговая форма, стадия III B. Хроническая почечная недостаточность. Специфическое поражение 4 грудного позвонка, деформация ThXI позвонка. Инвазивный аспергиллез легких. Судорожный синдром. Нарушение сознания.

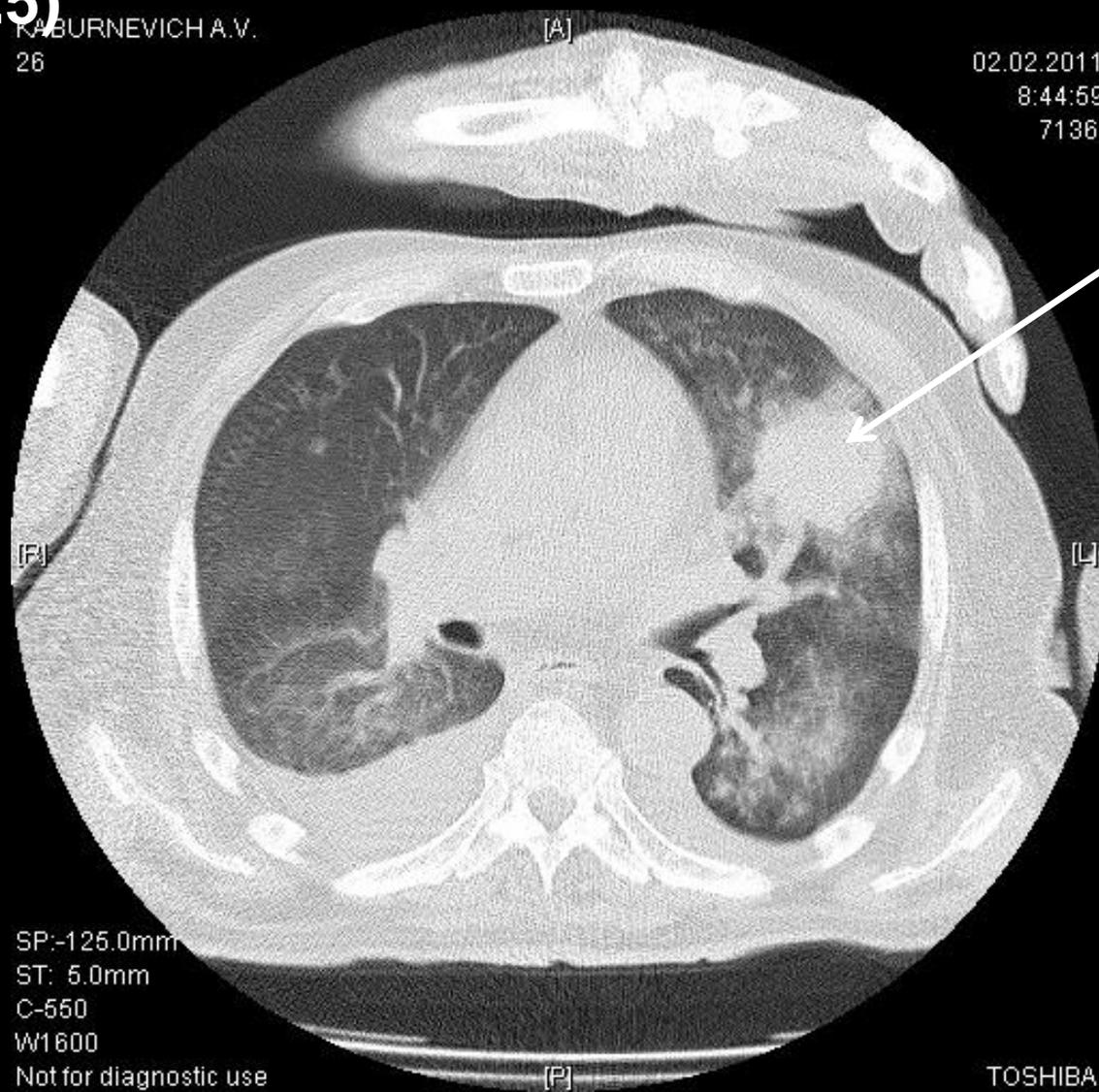
Галактоманнан- антиген аспергилл

Кровь 1.4 (норма < 0.5)

БАЛ 7,3 (норма < 1)

KABURNEVICH A.V.
26

02.02.2011
8:44:59
7136



Участки ишемического повреждения, отек, геморрагическое пропитывание

KABURNEVICH A.V.
14

[?]

07.02.2011
14:39:46
7256



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: %

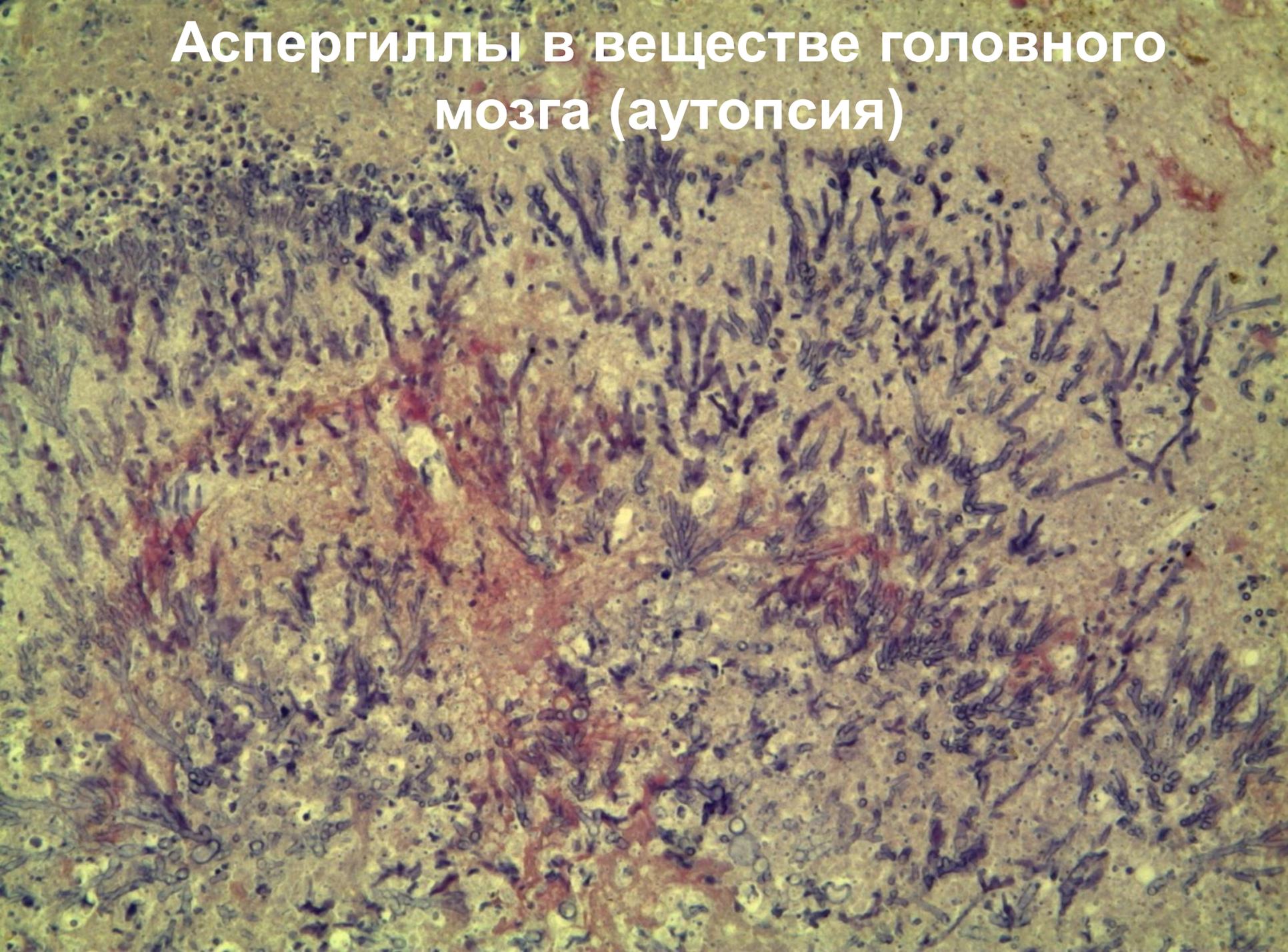
Глюкоза в ликворе: 3.3 ммоль/л

Других: %

Глюкоза в крови: 7.7 ммоль/л

Галактоманнан 8.5

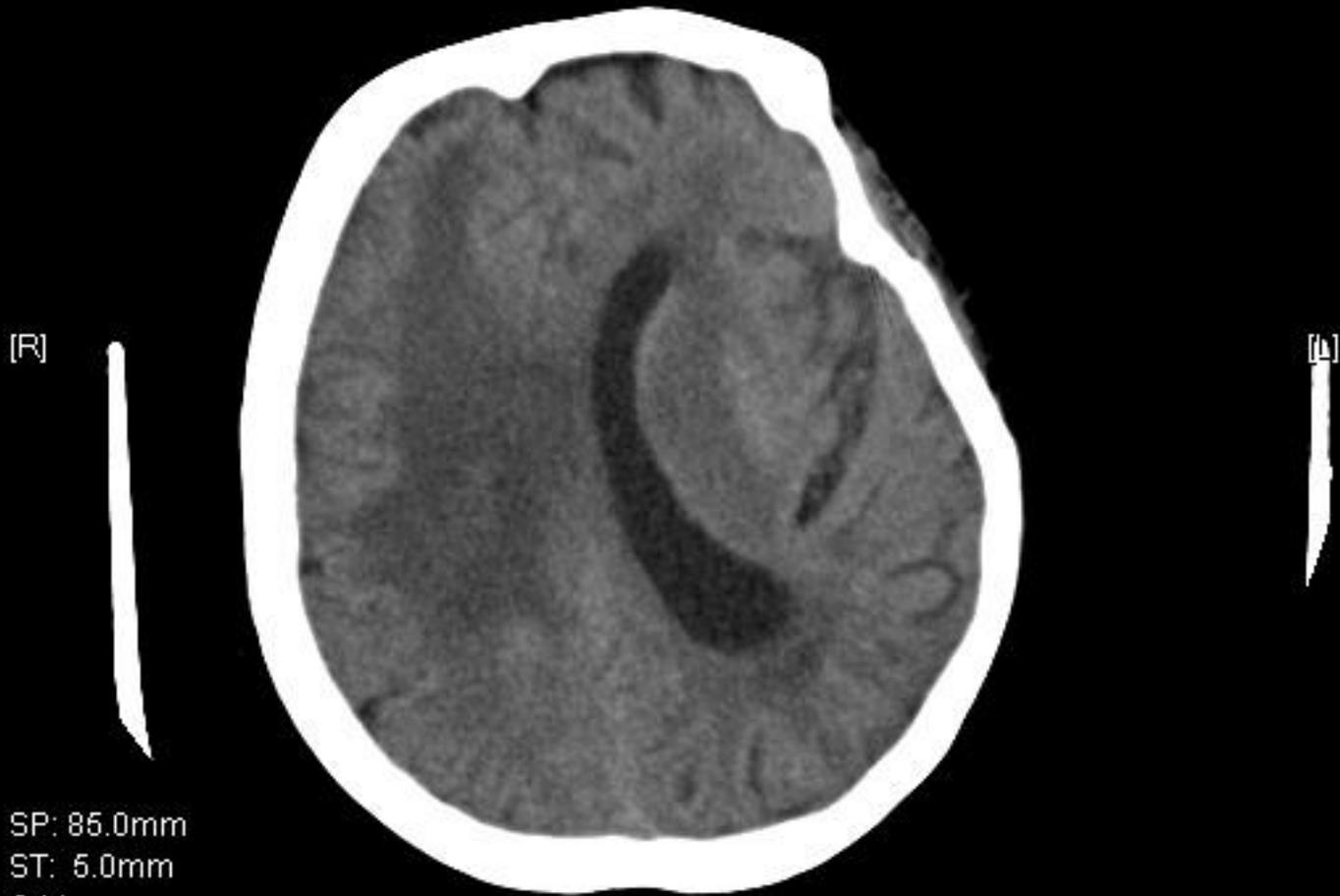
Аспергиллы в веществе головного мозга (аутопсия)



Лимфомы ЦНС / Нейролейкемия

Лимфома ЦНС

12
16:04:29
15659



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

Выход

Получено ликвора: 2 мл

Цвет ликвора: бесцветный

Введены химиопрепараты: введены

Ликвор вытекает: медленными каплями

Цитоз: 156 третей

Врач-реаниматолог: Машков А.Ю.

Направлен на анализ:

- бактериологический
- в экспресс лабораторию орит
- вирусологический
- общий

Лимфоцитов: %

Лактат в ликворе: 2 ммоль/л

Нейтрофилов: 52 %

Белок в ликворе: 1.5 г/л

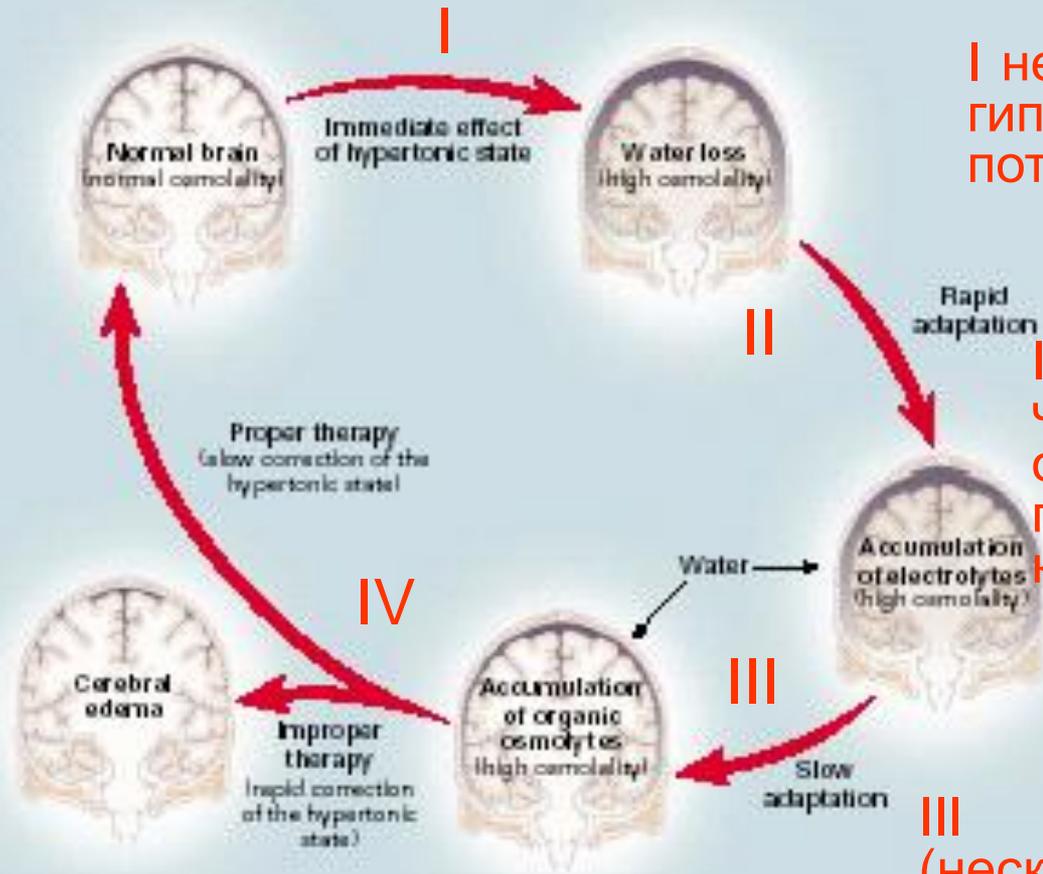
Бластов: 48 %

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

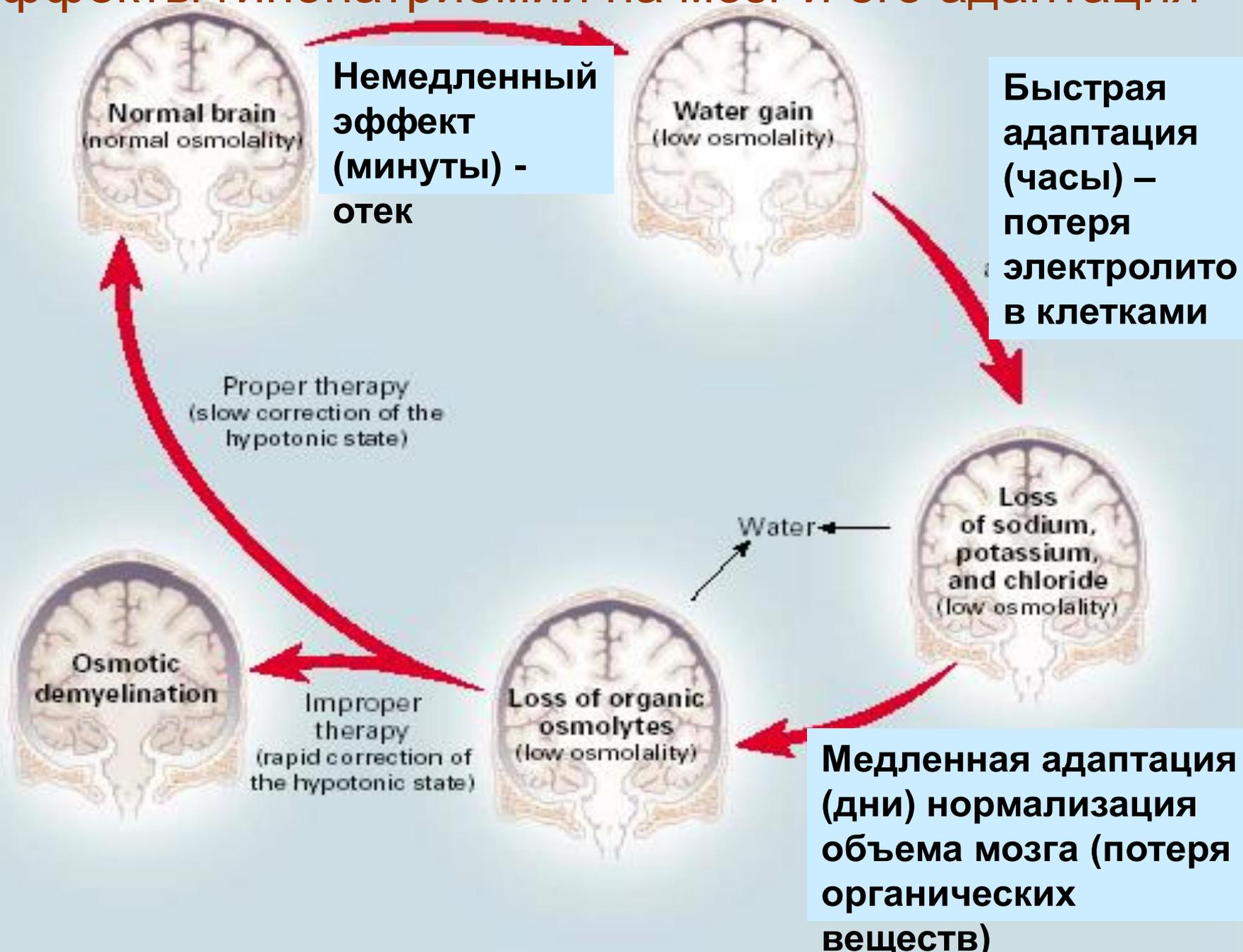
III – медленная адаптация (несколько дней)– нормализация объема мозга за счет проникновения в клетки органических высокоосмолярных веществ

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 10⁹/л

Протромбин по Квику 40 %

АЧТВ 50 сек

Общий белок 150 г/л

Гипервискозный синдром

Больная В., 65 лет

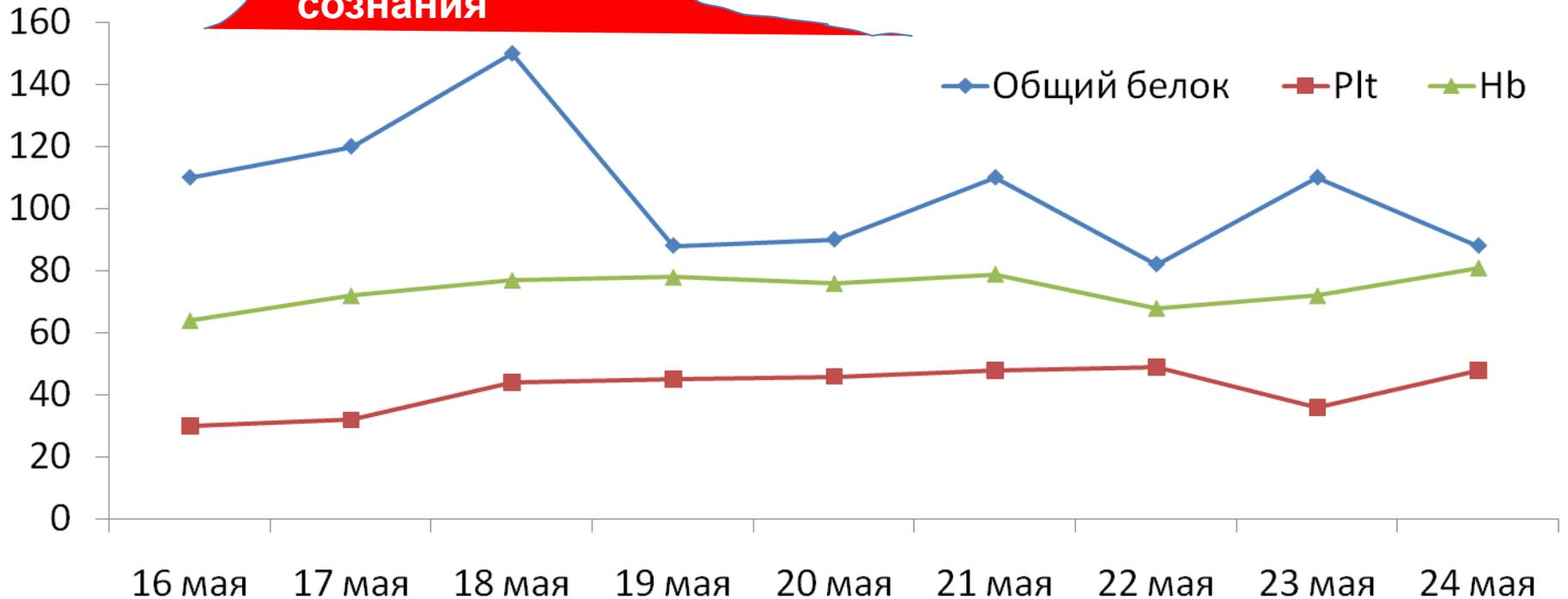
Диагноз Множественная миелома

Велкейд, ЦФ, декса

Травма
головой

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

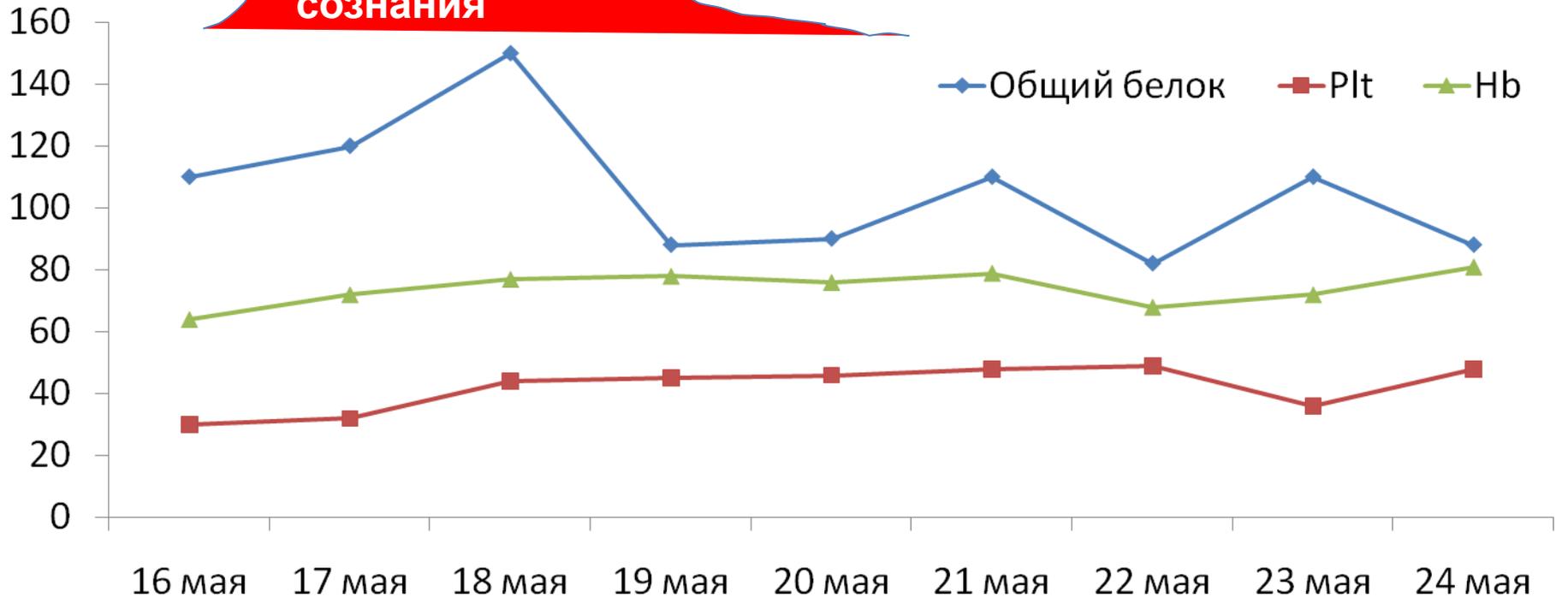
Диагноз Множественная миелома

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

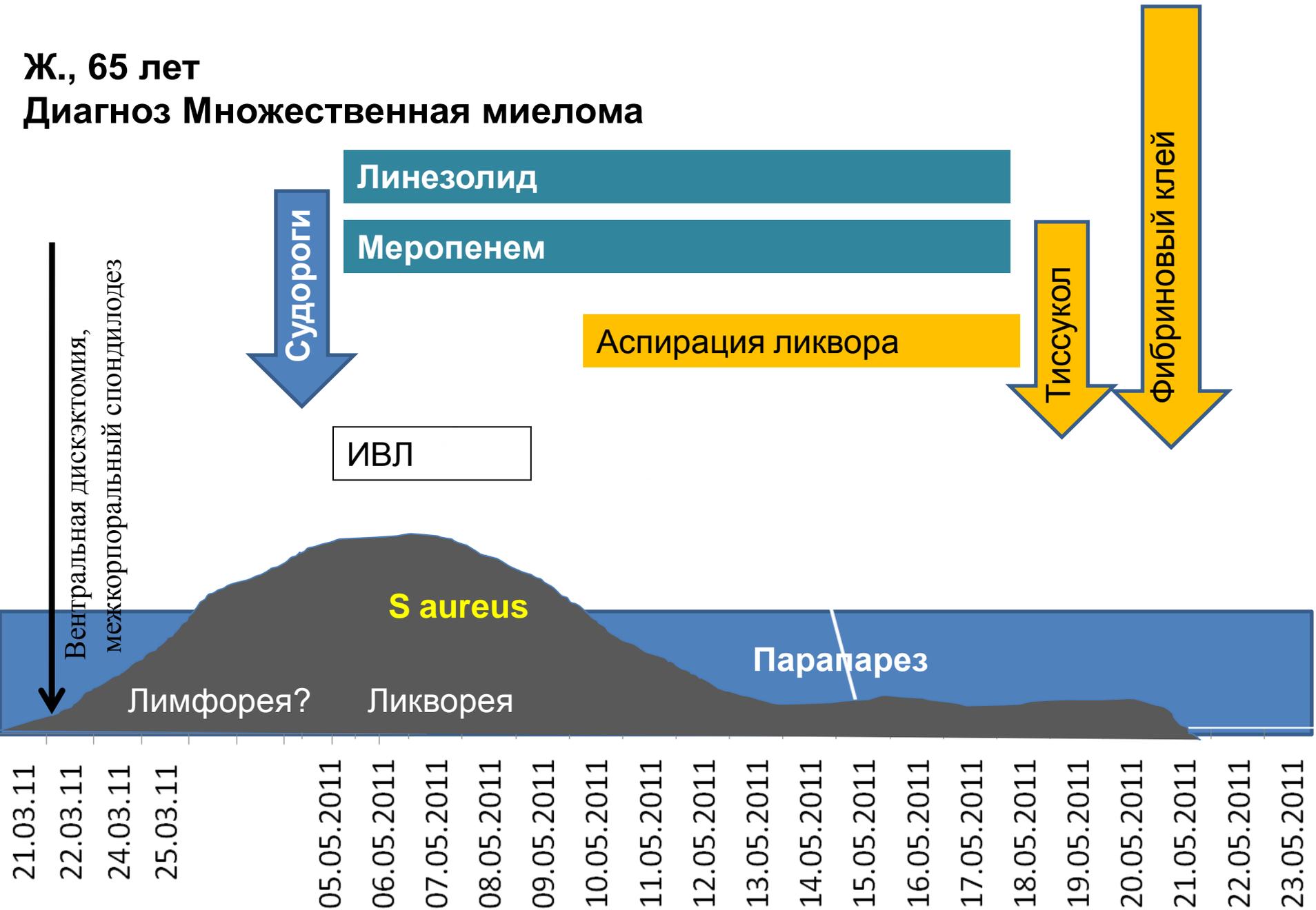
Not for diagnostic use

[F]

TOSHIBA

Ж., 65 лет

Диагноз Множественная миелома



600-800 мл

Суточная секреция ликвора

250 мл

Объем циркулирующего ликвора

75_{мл}

Объем ликвора в головном мозге

25 мл

Объем ликвора в желудочках мозга



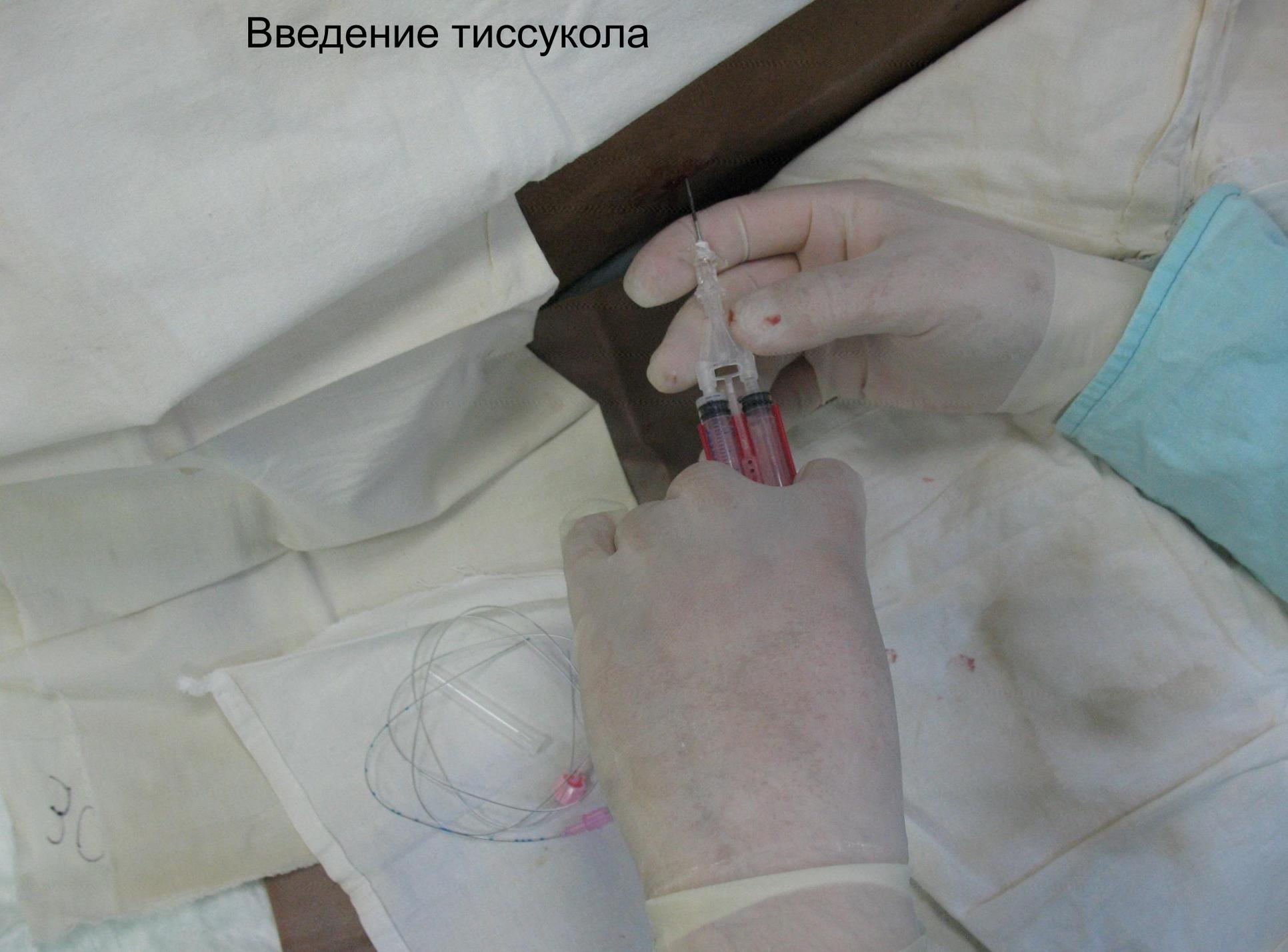
Аспирация ликвора с помощью перфузоров



Сохраняющаяся ликворея



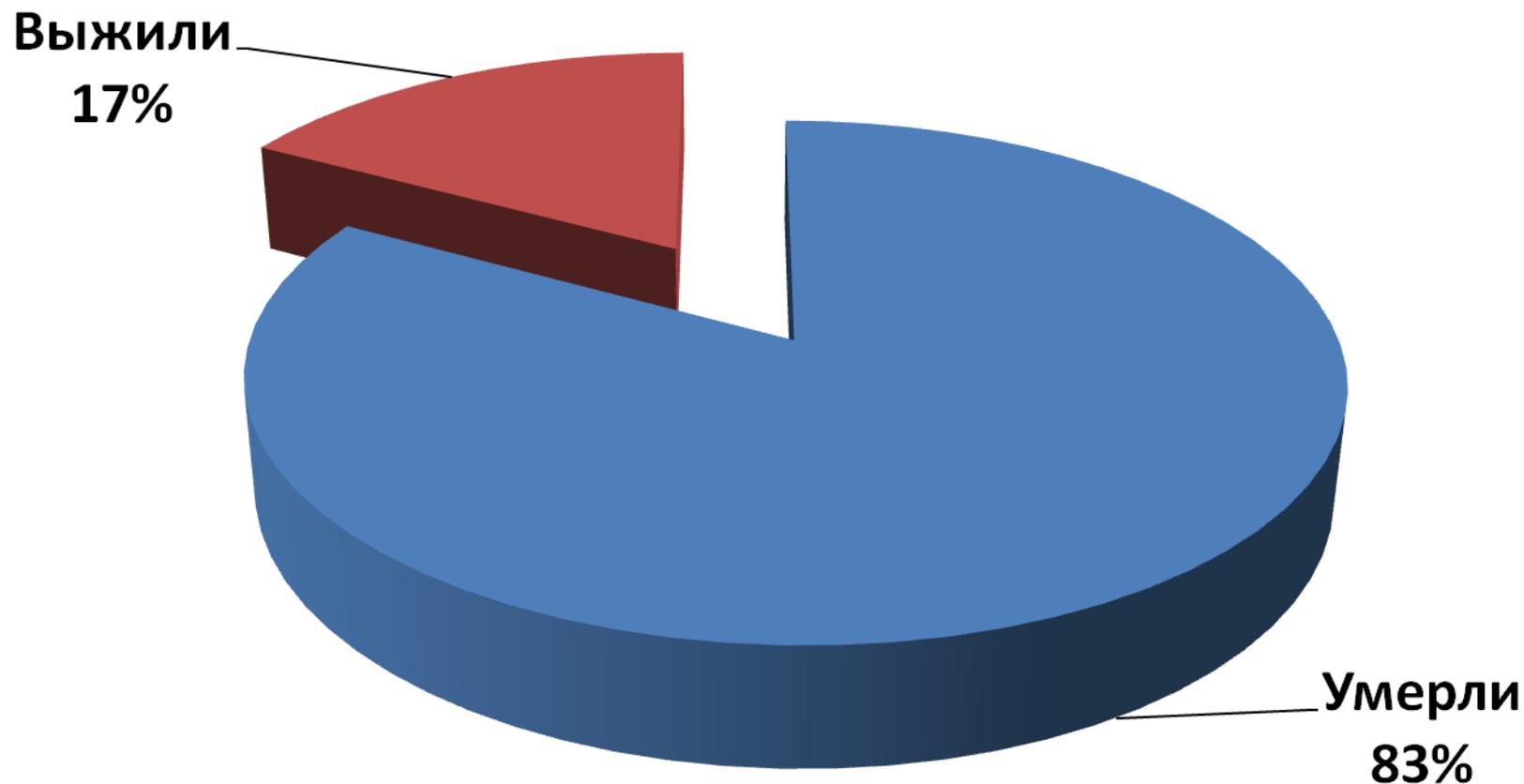
Введение тиссукола



Введение фибринового клея (крио, Са С12, тромбин)



Постгипоксическая энцефалопатия



ИВЛ при неврологических нарушениях у гематологических больных

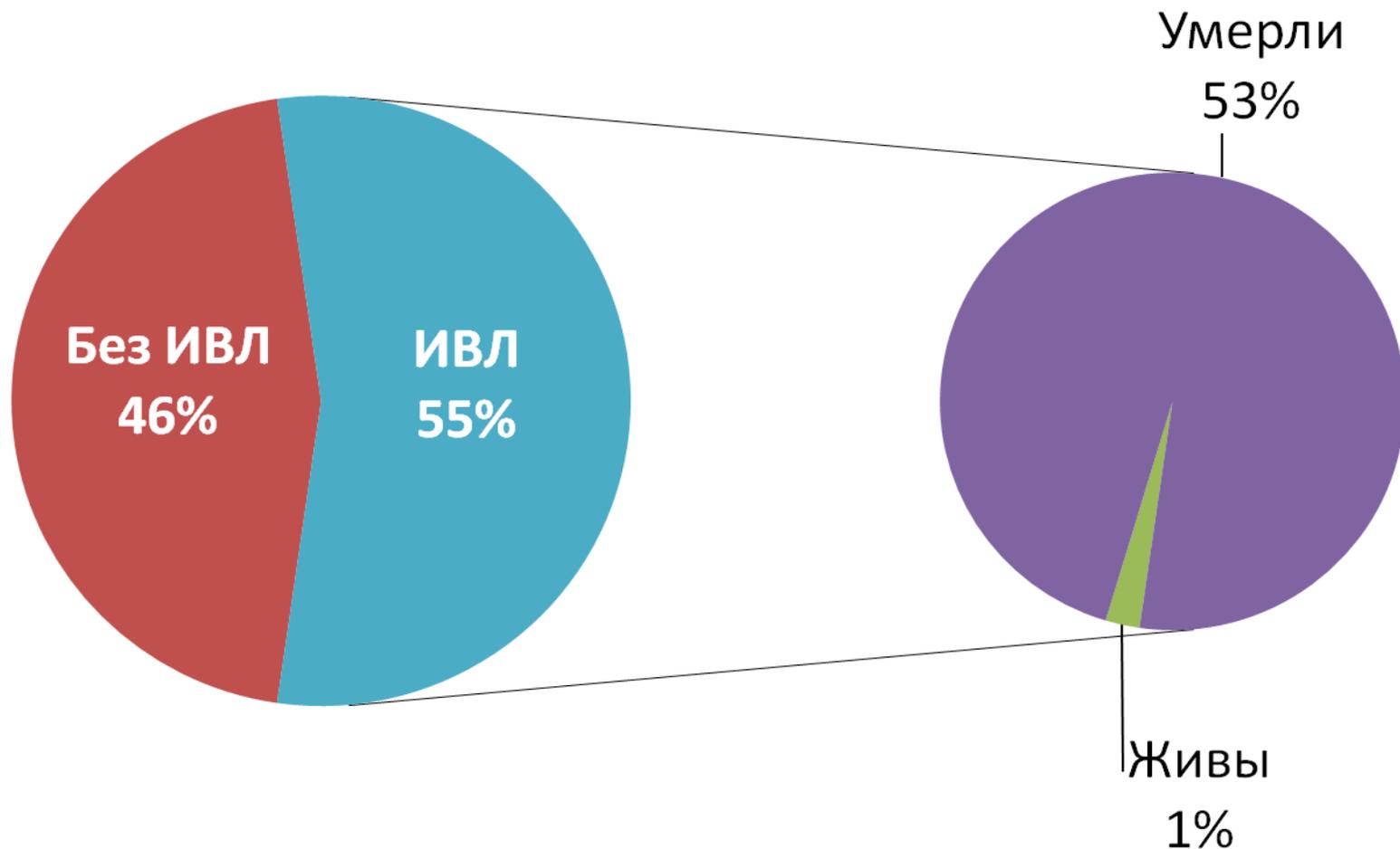


Таблица 2. Направление биологического материала на исследования

	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 ✓ Глюкуронооксиломаннан ✓
 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.