

ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КРОВИ

BRAIN DAMAGE
IN DISEASES OF THE BLOOD

G. Zyrina

Summary. 651 patients with various blood diseases were examined. It was found that most often brain damage is detected in acute leukemia in the form of neuroleukemia. In acute and chronic leukemia, hemorrhagic strokes are observed. With polycythemia vera, ischemic strokes and chronic brain ischemia develop.

Keywords: acute leukemia, neuroleukemia, chronic leukemia, strokes, polycythemia vera, chronic brain ischemia.

Зырина Галина Виоленовна

К.м.н., доцент,

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

gzyrina@yandex.ru

Аннотация. Обследован 651 больной с различными заболеваниями крови. Установлено, что чаще всего поражение головного мозга выявляется при остром лейкозе в виде нейролейкемии. При остром и хроническом лейкозе наблюдаются геморрагические инсульты. При истинной полицитемии развиваются ишемические инсульты и хроническая ишемия головного мозга.

Ключевые слова: острый лейкоз, нейролейкемия, хронический лейкоз, инсульт, истинная полицитемия, хроническая ишемия мозга.

Заболевания системы крови нередко приводят к нарушениям со стороны нервной системы. Так у 1/3 больных с заболеваниями крови наблюдается поражение периферической нервной системы различного генеза: специфическое, в том числе и инфильтрация нервов бластными клетками, нарушения обменных процессов в нервной системе, компрессионное воздействие на нервы, токсические лекарственные полиневропатии [3, 12, 13]. Однако частота поражения центральной нервной системы, при заболеваниях крови, и, в частности, головного мозга, остается не изученной. Можно полагать, что исследование этого вопроса позволит определить не только нозологические формы, при которых наиболее часто возникает поражение головного мозга, и выявить его ранние клинические проявления, но выяснить признаки, предшествующие возникновению этого осложнения.

Цель исследования

Изучить частоту и характер поражения головного мозга при заболеваниях системы крови.

Материалы и методы

В течение 15 лет в гематологическом отделении Областной клинической больницы г. Твери неврологом обследован 651 больной (мужчин — 302; женщин — 349; средний возраст — 56,2 года) с заболеваниями системы крови. При этом у 120 был диагностирован острый лейкоз (ОЛ), в том числе в 26 случаях лимфобластный, в 90 — миелобластный и в 4 — промиелоцитарный лейкоз. Хронический лейкоз (ХЛ) был диагностирован у 269 больных, при этом у 165 имелся лимфобластный и у 104 — миелобластный вариант лейкоза. У 103 диагностирована множественная миелома, у 26 — аутоиммунная тромбо-

цитопения, 52 — V_{12} -дефицитная анемия, у 81 больного истинная полицитемия (ИП).

Проводилось детальное клиническое обследование, включающее в необходимых случаях компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную (МРТ) головного мозга.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение. Рассматривая весь спектр поражения головного мозга при заболеваниях крови, необходимо, прежде всего, выделить синдром его специфического поражения. Он проявился в виде нейролейкемии (НЛ) и был диагностирован у 18 (15%) больных ОЛ (мужчин — 11, женщин — 7; средний возраст 37 лет). Диагноз был установлен в течение первых 1–3 дней пребывания больного в клинике, а у 3 больных на протяжении наблюдения в период рецидива заболевания. Диагноз НЛ, прежде всего, подтверждают результаты исследования спинномозговой жидкости: обнаружение гиперцитоза и большого количества бластных клеток [4, 12]. Основанием для диагноза нейролейкемии служило обнаружение в ликворе цитоза свыше 10 в 1 мкл и бластных клеток независимо от наличия неврологической симптоматики [5].

Следует отметить, что из 18 больных нейролейкемией у 14, наряду с обнаружением бластных клеток в ликворе, имелись и неврологические признаки поражения нервной системы (полный клинико-лабораторный синдром нейролейкемии) и у 4 больных клинические проявления отсутствовали (неполный синдром). Неврологические признаки НЛ у 11 пациентов возникли в остром периоде заболевания, которое проявилось лихорадкой, анемией,

тромбоцитопенией, оссалгиями, общей интоксикацией, кровоточивостью, увеличением лимфоузлов, селезенки, гиперлейкоцитозом.

Выявлено несколько общих особенностей течения ОЛ у больных с НЛ. Они касались как больных с полным, так и с неполным синдромом НЛ. Прежде всего, следует отметить, что больные с НЛ были моложе, по сравнению со случайно отобранными 60 больными ОЛ без указанного осложнения (соответственно $24,6 \pm 2,65$ и $40,3 \pm 4,27$ года; $p < 0,01$). Клинически более тяжелое течение ОЛ без учета цитоиммунологического варианта болезни наблюдалось при НЛ. Так, лейкоцитоз более $20 \times 10^9/\text{л}$, бластоз более $50 \times 10^9/\text{л}$, анемия (уровень гемоглобина менее 90 г/л), что считается плохими прогностическими признаками ОЛ [4, 5], были выявлены у 12 (66,6%) из 18 больных с НЛ, тогда как в группе сравнения у 15 (25%; $p < 0,001$) из 60. Высказывается мнение [4, 6], что выраженный бластоз периферической крови имеет непосредственное отношение к поражению нервной системы, поскольку вызывает лейкостаз в мелких сосудах и способствует проникновению лейкозных клеток в окружающие ткани, в том числе и нервную.

Разнообразная неврологическая симптоматика, которая наблюдалась у 14 больных с клинически развернутой НЛ, была объединена в несколько синдромов. Наиболее часто наблюдался лейкозный менингоэнцефалит (7 больных; 50%). Вторым по частоте был синдром преимущественного поражения черепных нервов. Он встретился у 4 (28,6%) больных с НЛ и проявился наиболее часто нарушением функции глазодвигательного, тройничного и лицевого нервов. Из этих 4 случаев в 2 (14,3%) клиническим проявлением НЛ было поражение периферических нервов, надо полагать в виде их лейкозной инфильтрации при отсутствии явных клинических изменений со стороны головного мозга. Наиболее редко встретился синдром локального поражения головного мозга (1; 7,1%). Он протекал по типу псевдотумора и характеризовался грубой очаговой симптоматикой с развитием гемипареза и появлением судорожных приступов по типу джексоновской эпилепсии.

Из всех наблюдавшихся 18 больных с синдромом НЛ умерло в течение 1 мес. после диагностики указанного осложнения и начала лечения 9 (50%) пациентов. При этом у 6 из 9 этих больных непосредственной причиной летального исхода была НЛ (лейкозный менингоэнцефалит — 5; локальное лейкоэмическое поражение головного мозга — 1).

Больные с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) составили следующую группу пациентов. При этом у всех 23 больных (16 женщин и 7 мужчин; средний возраст — 42 года) ОНМК протекало

по типу кровоизлияния. Из них у 14 больных имелся ОЛ и у 6 — ХЛ. При этом в последних случаях ОНМК произошло во время бластного криза у больных хроническим миелобластным лейкозом (ХМЛ).

На основании клинических данных, ОНМК можно было разделить на три группы: паренхиматозные (9;39,1%), субарахноидально-паренхиматозные (7;30,4%) и субарахноидальные (7;30,4%). Доля субарахноидальных кровоизлияний в общей неврологической практике приблизительно соответствует лишь 5–10% [1], в нашем исследовании они наблюдались чаще всего. Диагноз ОНМК был подтвержден анализом ликвора (21 больной), данными КТ или МРТ (8 больных), а впоследствии и при патологоанатомическом исследовании.

Клинически обращало на себя внимание наличие у всех этих больных выраженного геморрагического синдрома, проявляющегося петехиями и многочисленными подкожными гематомами, кровоизлияниями на глазном дне, кровоточивостью десен, маточными и желудочными кровотечениями. Неврологическую симптоматику, наблюдаемую при ОНМК отличало несколько замедленное развитие: на фоне общемозговой симптоматики постепенно нарастали в течение 1–3 дней очаговые или менингеальные симптомы. Можно рассматривать это, как признак диапедезного кровоизлияния.

Известно, что при ОЛ и во время бластного криза при ХМЛ, а также под влиянием полихимиотерапии возникает амегакариоцитарная тромбоцитопения, дисфункция самих тромбоцитов и нарушение в плазменном звене гемостаза, что и является основной причиной у этих больных геморрагического синдрома [4, 7, 8, 9, 11, 14].

Дополнительным, но важным фактором, приводящим к петехиальной кровоточивости и геморрагиям, является неполноценность стенок сосудов, в частности, их эндотелия. Последний становится высокочувствительным к адгезии лейкоцитов и бластных клеток, оказывающих наряду с фактором некроза опухоли и цитостатиками повреждающее действие [14].

На момент госпитализации у больных ХМЛ с ОНМК средний уровень тромбоцитов ($90,7 \times 10^9/\text{л}$) был значительно выше, чем у пациентов с ОЛ с ОНМК ($42,3 \times 10^9/\text{л}$). Это можно объяснить более выраженными изменениями в системе кроветворения больных ОЛ. Нужно отметить, что на момент развития ОНМК количество тромбоцитов у больных ХМЛ и ОЛ почти не отличалось (соответственно $42,4 \times 10^9/\text{л}$ и $32,4 \times 10^9/\text{л}$; $p > 0,05$).

Геморрагический синдром чаще наблюдался у больных, у которых содержание тромбоцитов было ниже $50,04 \times 10^9/\text{л}$. Но критический уровень количества тром-

боцитов, при котором появлялись признаки геморрагического синдрома определить все-таки затруднительно. Так, под нашим наблюдением находилось 5 больных ОЛ и 11 ХЛ с количеством тромбоцитов $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагий, и в то же время у некоторых пациентов при содержании тромбоцитов $60\text{--}80 \times 10^9/\text{л}$ отмечали признаки кровоточивости.

Приведенные данные подтверждают, что в развитии геморрагий принимают участие не только тромбоцитопения, но и изменения качества тромбоцитов и эндотелия сосудов, что весьма затрудняет решение проблемы предсказания ОНМК у этих больных. И, тем не менее, выраженная тромбоцитопения ($20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$) и наличие геморрагического синдрома являются факторами риска развития ОНМК у больных ОЛ и ХМЛ.

В плане сравнения представляют интерес 26 больных аутоиммунной тромбоцитопенией, у которых клиническая картина болезни проявлялась развитием подкожных кровоизлияний и повторяющихся кровотечений. При этом у 6 больных количество тромбоцитов периодически снижалось до $20\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$. Однако ни в одном наблюдавшемся нами случае не было зарегистрировано ОНМК, хотя в литературе имеются указания на вероятность развития такого осложнения [1]. Это, на наш взгляд, еще раз подчеркивает важную роль поражения эндотелия сосудов в развитии ОНМК у гематологических больных.

Следующей группой гематологических больных, в которой наблюдалось поражение головного мозга, были пациенты с ИП. Осложнения ИП в основном связаны с нарушением кровообращения в различных органах и тканях, в том числе и в нервной системе, главным образом, вследствие тромбообразования и нарушения микроциркуляции, повышения вязкости крови, хотя иногда могут наблюдаться и кровотечения вследствие патологии гемостаза [2, 10, 15]. У больных ИП периодически наблюдаются как ОНМК по типу тромбоза [16], так и хроническая недостаточность мозгового кровообращения/

Среди 81 больного полицитемией у 5 (6,2%) в анамнезе были ОНМК с соответствующей симптоматикой. Из субъективных симптомов самыми частыми были жалобы на общую слабость (68; 84%) и «тяжесть» в голове, головную боль (63; 77,8%). Реже больные жаловались на шум в ушах и иногда снижение слуха (50; 62%), головокружение, неуверенность и пошатывание при ходьбе (37; 46%), снижение памяти на текущие события (30; 37%). Больных отличала красноватая с цианозом окраска кожи кистей рук и лица, видимых слизистых, особенно мягкого нёба. Отмечались горячие на ощупь конечности.

В динамике имелась определенная флюктуация жалоб больных. Нарастание уровня гемоглобина и количества эритроцитов в крови, повышение гематокрита сопровождалось ухудшением самочувствия и напротив, наблюдалось улучшение под влиянием повторных кровопусканий и снижение гематокрита и гемоглобина.

В целом при неврологическом осмотре у 59 (73%) больных была выявлена церебральная микросимптоматика. Из этих симптомов наиболее часто выявлялись: нарушение координации и шаткость походки (25; 42,3%), асимметрия носогубных складок (20; 34%), девиация языка (16; 27%), анизорефлексия (16; 27%), рефлекс орального автоматизма (8; 13,5%). Реже диагностировались патологические стопные рефлекс (5; 8,5%), дрожание пальцев рук и головы (5; 8,5%).

Результаты анализа данных нейровизуализации (КТ и МРТ) показали, что у больных ИП наблюдалось преимущественное поражение белого вещества в перивентрикулярных и глубинных отделах мозга, что, надо полагать, объясняется отсутствием у сосудов на этом уровне коллатералей. Конкретно это проявлялось, прежде всего, лейкоареозом — разряжением перивентрикулярного и/или субкортикального белого вещества.

У 28 (34,6%) в глубинных отделах больших полушарий выявлялись очаговые изменения, отражающие, по-видимому, перенесенные, клинически не проявившиеся («немые») инсульты. Эти очаги в своем диаметре не превышали 10–20 мм. Сопоставление представленных данных с клиническими симптомами не выявило какой-либо ассоциации. Однако установлена отчетливая связь с давностью ИП. Так, средняя длительность ИП у тех больных, у которых «немые» зоны не выявлялись или их число не превышало 1, составила 3,8 года, и 7,2 года в тех случаях, когда очаговые изменения диагностировались в большем числе (2–4 и более; $r = 0,43$; $p < 0,05$). Это, на наш взгляд, однозначно указывает на прямую связь длительности ИП с поражением мозга вследствие нарушения кровотока.

Заключение

Таким образом, поражение головного мозга при заболеваниях крови встречается относительно редко. При этом для некоторых заболеваний такие осложнения вообще не характерны (множественная миелома, V_{12} -дефицитная анемия), а при других (хронический лейкоз, аутоиммунная тромбоцитопения) потенциальная опасность такого осложнения существует. Наиболее часто поражение головного мозга наблюдается при ОЛ, как в виде специфического поражения, так и вследствие геморрагического инсульта. Предикторами нейрорлейкемии являются относительно молодой возраст больных, особая

тяжесть состояния и быстрота нарастания выраженности гематологических проявлений болезни. Об угрозе геморрагического инсульта у больных лейкозом, несомненно, свидетельствует выраженный геморрагический синдром и снижение числа тромбоцитов до критическо-

го уровня ($20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$). Поражение головного мозга, связанное с блокадой кровотока регулярно наблюдается при ИП. Хроническая ишемия мозга является главным клиническим проявлением ИП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виберс Д., Фейчин В., Браун Р. Инсульт. Клиническое руководство / Пер. с англ. — М.: Издательство «БИНОМ»; СПб: Издательство «Диалект». — 2005. — 608 с.
2. Демидова А. Б. Истинная полицитемия // Клиническая онкогематология. Руководство для врачей // Под ред. М. А. Волковой. — М.: Медицина. — 2001. — Гл. 19. — С. 272–289.
3. Зырина Г. В. О спектре поражения периферической нервной системы при заболеваниях крови // Клиническая неврология — 2010. — № 4. — С. 13–16.
4. Ковалева Л. Г. Острые лейкозы // М. «Медгиз». — 1990. — 272 с.
5. Мякова Н. В., Карагунский А. И. Нейролейкемия: проблемы диагностики, профилактики и лечения // Гематология и трансфузиология. — 2000. — № 6, С. 37–40.
6. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови (под ред. А. И. Воробьева) // М.: Литтера. — 2009. — 688 с.
7. Chen C.Y., Tai C.-H., Cheng A. et al. Intracranial hemorrhage in adult patients with hematological malignancies. — BMC Medicine. — 2012. — V. 10. — P. 97–100.
8. Chern J.J., Tsung A. J., Humphries W. et al. Clinical outcome of leukemia patients with intracranial hemorrhage. Clinical article. — J. Neurosurg. — 2011. — V. 115 (2). — P. 268–272.
9. Chou S.H., Singhal A. B. Multiple punctate cerebral hemorrhages in acute leukemia with blast crisis. Neurology. — 2007. — V. 20 (12). — P. 953–955.
10. Cucuianu A., Stoia M., Farcaș A., Dima D., et al. Arterial stenosis and atherothrombotic events in polycythemia vera and essential thrombocythemia. — Rom J Intern Med. — 2006; V.4 — P. 397–406.
11. Dayyani F, Mougalian SS, Naqvi K. et al. Prediction model for mortality after intracranial hemorrhage in patients with leukemia // Am J Hematol. — 2011. — Jul; 86(7):546–9.
12. Hoelzer D. Acute lymphoblastic leukemia // Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program). — 2002. Vol.38 — P. 143–150.
13. Jongen J. L., Broijl A., Sonneveld P. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies in hematological malignancies. — J Neurooncol. — 2015 — V. 121(2) — P. 229–237.
14. Kim H., Lee J. H., Choi S. J. et al Analysis of fatal intracranial hemorrhage in 792 acute leukemia patients. // Haematologica. — 2004 — Vol. 5. — P. 622–624.
15. Kwaan HC1, Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. Semin Thromb Hemost. 2003 Oct;29(5):451–8.
16. Meng R., Zhou J., Ji XM. et al. The diagnosis and treatment of polycythemia rubra vera manifesting as acute cerebral stroke. — Zhonghua Nei Ke Za Zhi. — 2006. — 45 (5). — P. 366–368.

© Зырина Галина Виоленовна (gzyrina@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»