

К ВОПРОСУ О ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИССЕМИНИРОВАННОЙ ОПУХОЛЬЮ

Л.Б. Филатов

Екатеринбургский клинико-диагностический центр

С большим интересом прочитал статью Н.В. Жукова, посвященную микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) у больных с диссеминированными опухолями (Онкогематология 2007;(2):40—6). Проблеме МАГА уделяется недостаточно внимания в отечественной медицинской литературе.

Хотелось бы остановиться на нескольких вопросах.

1. Автор указывает, что МАГА «представляет собой синдром, проявляющийся внутрисосудистой фрагментацией эритроцитов» и «наличие фрагментации эритроцитов может быть подтверждено обнаружением в мазках крови шистоцитов и обломков эритроцитов». На наш взгляд, необходимо уточнить ряд принципиальных моментов, сделав особый акцент на значении шистоцитов в диагностике МАГА — Кумбс-негативной гемолитической анемии с наличием шистоцитов. Обнаружение шистоцитоза — необходимое условие для постановки диагноза МАГА.

Шистоциты (синонимы: фрагментоциты, фрагменты эритроцитов) могут иметь форму полудиска с двумя—тремя острыми выступами (шлемообразный), треугольника, маленького неправильной формы фрагмента [1, 2]. В небольшом количестве шистоциты встречаются в норме (0—0,27% от общего количества эритроцитов [3—5]), легко выявляются в мазке крови, не требуют специальной подготовки врачей-лаборантов. Но, к сожалению, врачи-лаборанты не ориентированы на их выявление и редко делают соответствующую запись в заключении. В нашей практике был случай, когда в мазке крови врач-лаборант выявил 40% шистоцитов только после просьбы пересмотреть мазок, обратив внимание на наличие в нем фрагментов эритроцитов.

Шистоцитоз — превышение нормального уровня количества шистоцитов — может быть при различной патологии [6]: механической гемолитической анемии (заболевания сердечно-сосудистой системы: измененные/протезированные клапаны сердца, аортальный стеноз, артериовенозная фистула); сосудистых аномалиях (гемангиомы, гемангиосаркомы, плексиформные сосуды в легких при легочной гипертензии и в печени при циррозах); внутренних аномалиях эритроцитов, определяющих их склонность к фрагментации (наследственный пиропойкилоцитоз, гемоглобинопатия H, врожденная дизэритропоэтическая анемия, мегалобластная анемия); маршевой гемоглобинурии; тромботических микроангиопатиях (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура — ТТП, гемолитикоуремический синдром — ГУС, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови — ДВС-синдром, злокачественная артериальная гипертензия, катастрофический антифосфолипидный синдром, а также возникающие во время беременности преэклампсия, HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени).

Во всех случаях впервые выявленного неиммунного гемолиза необходимо ставить вопрос об исключении МАГА и проводить подсчет шистоцитов.

Обнаружению шистоцитов в мировой практике придается большое значение, и некоторые современные анализаторы крови способны их подсчитывать.

2. Автор статьи предупреждает, что речь пойдет о МАГА «в чистом виде». Но дело в том, что у описываемой большой

кроме анемии имела место тромбоцитопения, которую нельзя объяснить ни основной болезнью (метастазы в костный мозг не найдены), ни какой-либо другой причиной (выраженного ДВС-синдрома с потреблением при поступлении нет). Сочетание же МАГА и тромбоцитопении определяется как тромботическая МАГА или тромботическая микроангиопатия (термины ввел в 1952 г. W. Symmers).

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) — клинический синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, МАГА, микроваскулярным тромбозом концевых артериол и капилляров, множественной дисфункцией органов. Патологически ТМА определяется как уплотнение сосудистой стенки с набуханием или отделением эндотелиальных клеток от базальной мембраны, отложением гиалиновых депозитов в субэндотелиальном пространстве, внутрисосудистые тромботические тромбы и окклюзия сосудов [7].

В группу ТМА-ассоциированных заболеваний входят прежде всего ГУС и ТТП. ГУС характеризуется сочетанием ТМА с острой почечной недостаточностью. Первичными диагностическими критериями ТТП [8] являются тромбоцитопения и МАГА, сочетание которых, при условии отсутствия других клинически установленных причин заболевания (опухоль, сепсис, ВИЧ, злокачественная гипертензия), считается достаточным основанием для диагноза ТТП и немедленного начала плазмазамен. Уточнение формы ТМА, а также исключение болезней-имитаторов проводятся на фоне терапии.

Некоторые авторы [9—11] рассматривают сочетание МАГА и тромбоцитопении на фоне диссеминированных опухолей как форму вторичной ТТП. Один из ведущих специалистов, занимающихся проблемами ТМА, организатор Регистра ТТП—ГУС штата Оклахома G. George придерживается другой точки зрения на классификацию форм ТТП, утверждая, что некоторые заболевания способны имитировать клинические черты ТТП. К группе «имитаторов» ТТП он относит диссеминированные опухоли [12].

В Регистре ТТП Японии из 213 человек с приобретенной ТТП пациенты с ТТП, ассоциированной с опухолью, составили 9,85% [10], в группе пациентов из 137 человек с ТТП—ГУС (Сан-Франциско, США) доля ТТП—ГУС на фоне опухолей — 9% [13].

В Регистр ТТП—ГУС Оклахомы включаются все больные с подозрением на диагноз ТТП—ГУС (т.е. при наличии МАГА и тромбоцитопении), которым начата экстренная терапия плазмазаменой, ее необходимость обусловлена высоким риском гибели больного. По данным Регистра, злокачественная диссеминированная опухоль была диагностирована у 10 (2,8%) человек из 351 в течение 2—14 дней с момента начала плазмазамен. При сравнительном анализе двух групп — больных со злокачественными опухолями (10 человек) и пациентов с идиопатической ТТП (133 человека) — не были установлены различия в возрасте, клинике (за исключением чаще выявляемых в группе с опухолями кашля и одышки), лабораторной диагностике (уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, креатинин). Следует отметить более высокий уровень лактатдегидрогеназы в первой группе больных: средний уровень составил в 1-й группе — 2894

МЕ/л, во 2-й — 1260 МЕ/л. При опухолях период с момента появления признаков заболевания до постановки диагноза ТТП—ГУС был продолжительнее (21 и 8 дней соответственно). Выявлена существенная разница в ответе на плазмозаммену: в группе с онкологической патологией ответ был получен у 10% больных, в группе с идиопатической ТТП ремиссия достигнута у 80% пациентов. Все пациенты с онкологической патологией умерли в течение 3—75 дней после исходного диагноза ТТП, медиана составила 12 дней [14].

Быстрая диагностика диссеминированной опухоли важна для исключения риска, связанного с плазмозаменой (сепсис, венозный тромбоз, перикардальная тампонада) [14].

В Британском руководстве по диагностике и ведению ТМА больным ТТП, ассоциированной с опухолью, рекомендован метод экстракорпоральной иммуноадсорбции с помощью колонок, содержащих высокоочищенный стафилококковый протеин А [9]. Эффективность плазмозамены в качестве метода лечения ТТП при онкологических заболеваниях низкая.

Врачам-лаборантам следует обращать особое внимание на мазки крови с повышенным количеством шистоцитов. При обнаружении фрагментированных эритроцитов при просмотре мазка необходим их подсчет. Затянувшаяся диагностика ТМА может катастрофически сказаться на результатах лечения.

Врач-онкогематолог в своей практике может столкнуться с такими формами ТМА как:

- лекарственная ТТП — иммуноопосредованная, связанная с применением тиклопидина, клопидогреля, и дозозависимая, развивающаяся на фоне приема цитостатических и иммуносупрессивных препаратов (митоминин, циклоспорин, такролимус, циклофосфан, блеомицин, цитарабин, гемцитабин) [12];
- ТТП, ассоциированная с трансплантацией костного мозга [15, 16].

Для своевременной диагностики и адекватной терапии необходимы соответствующая информация и обсуждение этих вопросов на страницах медицинской литературы.

Л и т е р а т у р а

1. Bull Br.S., Breton-Gorius J. Morphology of the erythron. Williams Hematology 1995:349—63.
2. Lesesve J.-F., Salignac S., Lecompte T., Bordigoni P. Automated measurement of schistocytes after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2004;34(4):357—62.
3. Perelman S., Vilmer E., Bachelot C., Bourrillon A. Microangiopathic anaemia following thrombocytopenic purpura. Arch Fr Pediatr 1993;50(8):689—91.
4. Kanamori H., Takaishi Y., Takabayashi M. et al. Clinical significance of fragmented red cells after allogeneic bone marrow transplantation. Int J Hematol 2003;77(2):180—4.
5. Burns E.R., Lou Y., Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 2004;75(1):18—21.
6. Bain B.J. Interactive haematology imagebank. CD. Blackwell Science; 1999.
7. Ahmed S., Siddiqui R.K., Siddiqui S.A. et al.

- HIV-associated thrombotic microangiopathy. Postgrad Med J 2002;78(923):520—5.
8. George J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Blood 2000;96(4):1223—9.
9. Guidelines of the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. Br J Haematol 2003;120:556—73.
10. Matsumoto M., Yagi H., Ishizashi H. et al. The Japanese experience of TTP/HUS: analysis of 290 patients. Blood 2003;102(11):abstr 2973.
11. Chang J.C., Naqvi T. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with bone marrow metastasis and secondary myelofibrosis in cancer. Oncologist 2003;8(4):375—80.
12. George J.N. Evaluation and management of patients with clinical suspected thrombotic thrombocytopenic purpura or hemolytic-uraemic syndrome /in: Platelets: thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology Am

- Soc Hematol Educ Program 2002;:315—34.
13. Hofmann J.C. Costello G.C., Kiproff D.D. Postpartum TTP-HUS: better response to early plasma exchange. Available from <http://www.apheresis.org/~documents/Hofmann.pdf>
14. Francis K.K., Kalyanam N., Terrell D.R. et al. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases. Oncologist 2007;12:11—19.
15. Elliott M.A., Nichols W.L., Plumnoff E.A. et al. Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review. Mayo Clin Proc 2003;78(4):421—30.
16. Ruutu T. Hermans J. Niederwieser D. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Br J Haematol 2002;118(4):1112—29.

ОТВЕТ НА ПИСЬМО

Н.В. Жуков

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

Мне очень приятно, что наша статья, посвященная описанию клинического случая («Тяжелая анемия необычного генеза у больной диссеминированным раком желудка»; Онкогематология 2007;(2):45—6), нашла отклик у читателей журнала. Вдвойне приятно, что специалисты, прицельно занимающиеся данной патологией, подтверждают результаты проведенного нами диагностического и литературного поиска. Это еще раз показывает, что даже при неготовности диагностических служб (уровень шистоцитов так и не был определен в данном клиническом наблюдении) и отсутствии личного опыта (мы не являемся специалистами в области диагностики и лечения анемий и ранее никогда не сталкивались с микронгиопатической гемолитической анемией — МАГА) может быть правильно поставлен весьма редкий диагноз. Как оказалось, время, которое понадобилось нам для постановки диагноза МАГА, значительно меньше, чем в обзоре К. Francis и соавт., на который ссылается Л.Б. Филатов (5 дней в нашем случае против 21 дня в обзоре).

Это свидетельствует о том, что именно личное желание врача продолжать диагностический поиск в непонятных клинических ситуациях является ключевым моментом в постановке редкого диагноза. Доступность консультантов и диагностическая база (в отношении которых, без сомнения, имелись явные преимущества в случаях, описанных К. Francis и соавт.) работают на правильный диагноз лишь в том случае, если к их помощи обращается врач, наблюдающий пациента. Я очень признателен автору данного отзыва за исчерпывающий литературный обзор, уточняющий ряд деталей в области разновидностей, диагностики и лечения МАГА.

Еще раз хочется обратиться к своим коллегам, читающим этот журнал, с просьбой более вдумчиво относиться к анемии на фоне онкологических заболеваний и прибегать к литературному поиску в случае, если наблюдаемая клиническая симптоматика не полностью укладывается в «привычные» диагнозы, а рядом нет «узких» специалистов, хорошо знакомых с проблемой.