

ТЯЖЕЛАЯ АНЕМИЯ НЕОБЫЧНОГО ГЕНЕЗА У БОЛЬНОЙ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Н.В. Жуков

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии

Описание случая. У пациентки 27 лет, страдающей диссеминированной аденокарциномой желудка, выявлена глубокая анемия, генез которой неясен. Проведение гемотрансфузий приводит к отсроченному внутрисосудистому гемолизу переливаемых эритроцитов. Представлены описание дифференциально-диагностического поиска, анализ диагностических ошибок, допущенных в его процессе, и литературный обзор, посвященный выявленному виду анемии.

Ключевые слова: аденокарцинома желудка, диссеминированный рак, гемотрансфузии, внутрисосудистый гемолиз, микроангиопатическая гемолитическая анемия

SEVERE ANEMIA OF UNCERTAIN ORIGIN IN A PATIENT WITH ADVANCED GASTRIC CANCER

N. V. Zhukov

Federal Children's Hematology, Oncology and Immunology Center

Case report of severe anemia of unknown origin and delayed intravascular hemolysis of transfused blood products in 27 years old female patient with stage IV gastric adenocarcinoma. Article presented diagnostic process with mistakes analysis and literature review.

Keywords: gastric adenocarcinoma, metastatic cancer, blood transfusion, intravascular hemolysis, microangiopathic hemolytic anemia

Согласно принципам доказательной медицины, описание случая (case report), чем, собственно, и является эта статья, — наиболее «слабый» уровень доказательности при выборе тактики лечения или диагностики. Однако именно такие случаи дают врачу возможность почувствовать себя представителем творческой специальности, а не исполнителем написанных кем-то алгоритмов, пускай и основанных на наблюдении за сотнями и тысячами обезличенных больных.

Как указано в большинстве руководств по дифференциальной диагностике внутренних болезней, врач постоянно должен искать «золотую середину» между двумя подходами:

— попытка уложить наблюдаемую ситуацию в рамки известного круга заболеваний (пускай клинические данные соответствуют известному диагнозу на 40%, однако другого диагноза я не знаю);

— одновременное выдвижение десятка гипотез без учета их вероятности.

Надеемся, что данный пример позволит вам потренироваться в дифференциальной диагностике и поможет в дальнейшем легче диагностировать данную редкую патологию, находящуюся на стыке двух специальностей (онкология и «неонкологическая» гематология).

В конце сентября 2005 г. (29.09.2005) в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (где до недавнего времени работал автор этой статьи) поступила пациентка У., 27 лет. Примерно за 2,5 мес до этого у пациентки появились и стали нарастать боли в позвоночнике, заставившие обратиться в травматологическое отделение одной из клинических больниц Подмосковья. При обследовании было выявлено метастатическое поражение позвонков, печени, забрюшинных лимфоузлов, легких, что и послужило поводом для ее госпитализации в РОНЦ. Согласно выписке из направившего учреждения, состояние больной на момент ее пребывания в стационаре бы-

ло средней тяжести, основными жалобами являлись боли в позвоночнике и умеренные неврологические нарушения, обусловленные патологическим переломом позвонков. В клинических анализах крови (последний из которых был взят примерно за 1 мес до поступления в РОНЦ) уровень гемоглобина составлял около 100 г/л. Из сопутствующих заболеваний обращала на себя внимание язвенная болезнь желудка (с 2002 г.) в состоянии ремиссии. Наличие аллергических реакций пациентка отрицала, гемотрансфузий ранее не получала.

При поступлении в РОНЦ дополнительно к болевому синдрому и умеренным неврологическим нарушениям у больной отмечалась выраженная слабость, причиной которой была резкая анемия (уровень гемоглобина — 40 г/л¹). Состояние больной расценивалось как тяжелое. В ближайшее после поступления время была выявлена первичная опухоль — низкодифференцированная аденокарцинома желудка с наличием перстневидных клеток и признаками слизееобразования. Клинический диагноз на момент окончания обследования звучал следующим образом: рак желудка T_xN_xM₁ (IV стадия). Метастазы в печень, забрюшинные и надпочечные лимфоузлы, лимфоузлы корней легких и средостения, яичники, кости, легкие, лимфангоит, двусторонний плеврит, асцит. Компрессионный перелом шейных позвонков.

Несмотря на столь значительный объем опухолевого поражения, основной причиной тяжелого состояния являлась именно анемия, так как опухолевые очаги из-за своего размера и положения не приводили к существенному нарушению функции жизненно важных ор-

¹Чтобы при проведении дифференциально-диагностического поиска находиться в «равных» с автором условиях, рекомендую периодически заглядывать в табл. 1—5, в которых приведены подробные результаты лабораторных исследований в динамике.

ганов. При сборе анамнеза и физикальном осмотре данных за состоявшееся или продолжающееся массивное наружное кровотечение получено не было (в анамнезе был лишь один эпизод отделения мокроты с прожилками крови). Больная не получала препаратов, способных вызывать анемию, не было и длительного нарушения питания, которое могло бы обусловить выраженный дефицит витамина В₁₂, фолиевой кислоты или железа. Проведенная эзофагогастродуоденоскопия также не выявила признаков кровотечения, хотя и было обнаружено глубокое изъязвление опухоли желудка. По данным ультразвукового исследования размеры печени и селезенки увеличены не были.

В связи с глубокой анемией, сопровождавшейся выраженной слабостью и тахикардией более 120 уд/мин, 29.09.05 больная получила трансфузию одной дозы недавно заготовленной изогруппной (0 (I) Rh+) консервированной крови. Переливание прошло без непосредственных осложнений, и если бы не дальнейшие

события, то поиск причины анемии на этом, скорее всего, был бы закончен: без дополнительных обследований причиной анемии было бы признано прогрессирование опухоли желудка (анемия хронического заболевания). Такая ситуация достаточно часто наблюдается у больных злокачественными опухолями, в том числе и раком желудка. Однако утром следующего за гемотрансфузией дня (более чем через 12 ч после трансфузии) у пациентки было отмечено появление мочи темно-вишневого цвета, отсутствие прироста уровня гемоглобина (49 г/л), повышение уровня билирубина с 21,5 до 39 мкмоль/л, в основном за счет непрямого (30 мкмоль/л). В анализе мочи по Нечипоренко эритроциты покрывали все поле зрения. За исключением кратковременного подъема температуры тела до 38,7°C (30.09.05) других изменений в общем состоянии пациентки отмечено не было. Также не было признаков почечной недостаточности (уровень креатинина и мочевины оставался в пределах нормы), количество выделяемой мочи не снизилось.

Таблица 1. Результаты клинических анализов крови пациентки

Показатель	29.09	30.09	02.10	03.10	04.10	05.10	06.10
Гемоглобин, г/л	40	49	75	69	56	42	41
Эритроциты, *10 ¹² /л	1,2	1,46	2,54	2,25	1,78	1,44	1,27
Гематокрит, %	12,7	15,0	21,0	19,0	16,3	13,9	12,2
MCV	106	102,9	83	84,2	91,6	96,6	96,3
MCH	33,4	33,7	29,7	30,7	31,2	29,4	32,4
MCHC	31,6	32,8	35,8	36,4	34,1	30,4	33,6
RDW	28,6	28,7	25,1	30,6	35,8	38,3	36,9
HDW	5,55	5,35	5,4	5,56	5,61	5,83	5,455
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	136	106	95	88	110	107	130
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	17,14	14,38	20,8	12,53	13,7	14,26	30
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	12,94	10,1	12,8	9,5	11,7	9,7	22,87
Миелоциты, %	Н.д.	—	Н.д.	8	Н.д.	2	Н.д.
Метамиелоциты, %	Н.д.	22	Н.д.	37	Н.д.	38	Н.д.
Палочкоядерные, %	Н.д.	22	Н.д.	7	Н.д.	38	Н.д.
Сегментоядерные, %	Н.д.	47	Н.д.	26	Н.д.	26	Н.д.
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	2,1	2,44	6,7	1,63	1,12	0,7	3,79
Анизоцитоз	+++	+++		+++	+++	+++	+++
Микроцитоз	+	+		++	++	++	++
Макроцитоз	++	++		++	++	++	++
Гипохромия	++	++		++	++	++	++
Гиперхромия	+	—		++	++	+	+
Ретикулоциты, %	Н.д.	6	Н.д.	0,492	Н.д.	0	Н.д.
Нормобласты, на 100 лейкоцитов	Н.д.	30	Н.д.	27	Н.д.	17	Н.д.

Примечание. Подсчет миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, ретикулоцитов и нормобластов проводился при микроскопии мазков крови врачом-лаборантом, остальные данные определялись автоматическим анализатором клеток крови. Здесь и далее: Н.д. — нет данных (показатель в этот день не определяли).

Такое развитие событий обусловило необходимость продолжения дифференциально-диагностического поиска. Больная была консультирована гематологом и трансфузиологом, которые расценили наблюдающиеся симптомы (анемия и гемолиз) как следствие различных причин. Наблюдаемая у пациентки анемия была расценена как результат метастатического поражения костного мозга (с учетом лейкоцитоза со сдвигом влево, нормобластоза и умеренной тромбоцитопении). Для подтверждения диагноза были назначены гистологическое и цитологическое исследования костного мозга. Развившаяся же после трансфузии клиническая картина была расценена как «возможно аутоиммунная реакция с распадом перелитых эритроцитов», в связи с чем было рекомендовано «переливание одногруппной эритроцитарной массы с подбором, возможно, в условиях отделения реанимации».

В этот же день больная была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При поступлении состояние расценивалось как тяжелое, однако без существенных гемодинамических сдвигов (АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС 120 уд/мин). Отмечалась гипоксемия (pO_2 капиллярной крови 43,8 мм рт. ст.), купированная ингаляцией кислорода через маску. Уровень электролитов (K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+}), лактата, pH в пределах нормы. Также было отмечено снижение темпа диуреза, однако на фоне гидратационной терапии без дополнительного введения диуретиков было получено достаточное количество мочи. Больная находилась в ОРИТ в течение трех дней, где получила трансфузию трех доз эритроцитарной массы (670 мл) с индивидуальным подбором, гидратационную терапию и дексаметазон (8 мг/сут).

Трансфузии эритроцитарной массы также проходили без непосредственных осложнений и даже приводили к повышению уровня гемоглобина (90 г/л через 12 ч после трансфузии двух доз эритроцитарной массы). Темп диуреза был адекватен инфузии, однако темно-вишневая окраска мочи сохранялась. К 03.10.05 субъективное состояние пациентки несколько улучшилось, гемодинамические показатели оставались стабильными, состав газов крови позволил отказаться от проведения оксигенотерапии. Больная была переведена обратно в отделение.

Однако при контрольном анализе крови вновь было отмечено снижение уровня гемоглобина до 69 г/л. При адекватном темпе диуреза, нормальном уровне креатинина и мочевины сохранялась темная окраска мочи, отмечено дальнейшее нарастание уровня билирубина (в основном за счет непрямого). Дополнительные анализы выявили значительное повышение уровня свободного гемоглобина в сыворотке (2,2 г/л при норме 0,13—0,35 г/л). А вот пробы Кумбса и результаты исследования костного мозга оказались отрицательными (признаков иммунного гемолиза и метастатического поражения костного мозга выявлено не было). Консилиум (в состав которого входили врачи различных специальностей, в том числе реаниматологи, онкологи, трансфузиологи, гематологи) расценил наблюдающуюся картину как гемолиз, однако не предпринял попыток для выяснения его причин и рекомендовал лишь терапию кортикостероидами (т.е. лечение, в основном направленное на иммунный гемолиз). Также было решено проводить гемотрансфузии лишь по витальным показаниям при дальнейшем снижении уровня гемоглобина,

Таблица 2. Результаты биохимических анализов крови пациентки

Показатель	29.09	30.09	03.10	04.10	05.10	06.10
Глюкоза, ммоль/л	4,5	5,7	5,2	6,1	7,3	6,9
Креатинин, мкмоль/л	68	71	71	75	92	81
Мочевина, моль/л	Н.д.	Н.д.	7,8	8,7	б	11,5
Билирубин (мкмоль/л)	21,5	39	76	64,5	47,7	62,3
прямой	Н.д.	9	9	16,4	15,1	21,8
непрямой	Н.д.	30	67	48,09	32,6	40,5
Белок, г/л	67,6	64	65,5	Н.д.	70,4	66,2
Альбумин, г/л	28,5	Н.д.	28,3	Н.д.	35,3	39,7
АЛТ, МЕ/л	80,5	70,9	57,3	94,6	347	255,4
АСТ, МЕ/л	Н.д.	Н.д.	256	413	148,1	102,8
ЛДГ, МЕ/л	Н.д.	Н.д.	Н.д.	5503	Н.д.	Н.д.
ЩФ, МЕ/л	381	487	497	402	493	Н.д.
Натрий, моль/л	Н.д.	137	Н.д.	Н.д.	Н.д.	135,5
Калий, ммоль/л	Н.д.	3,91	Н.д.	Н.д.	Н.д.	4,62
Кальций общий, ммоль/л	1,92	1,9	1,94	Н.д.	Н.д.	Н.д.
Железо, моль/л	31,5	Н.д.	25,2	Н.д.	Н.д.	Н.д.

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЩФ — щелочная фосфатаза.

с подбором по фенотипу и одновременным проведением гемофильтрации.

К сожалению, значительное снижение уровня гемоглобина (до 5,6 г/л) произошло уже на следующий день (04.10.05). В этот день было проведено лишь 2 консилиума. На тот момент нам был непонятен генез анемии и наблюдаемого гемолиза переливаемых эритроцитов. Однако было отмечено, что ряд признаков не позволяет «уложить» наблюдаемую картину в стандартные рамки (причина исходного резкого снижения уровня гемоглобина, отсутствие характерных клинических симптомов гемолиза, отсроченное его появление после каждой трансфузии). Также непонятным оставались отсутствие почечной недостаточности, значительного повышения уровня билирубина и электролитных сдвигов, несмотря на большой объем гемолизированной крови (за 4 дня разрушению подверглось 4 дозы эритроцитарной массы), наличие эритроцитов и их обломков в моче. О неясности диагноза автор честно признался в записи консилиума. Второй консилиум счел, что у больной «глубокая анемия, генез которой, по-видимому, смешанный (метастазы аденокарциномы в костный мозг, аутоиммунный)». Было рекомендовано увеличить дозу кортикостероидов.

На следующий день (05.10.05) уровень гемоглобина снизился до критического (42 г/л), что потребовало проведения трансфузии эритроцитарной массы на фоне гемофильтрации (по заранее намеченному плану). Во время гемофильтрации было удалено 2,0 л ультрафильтрата темно-коричневого цвета, выделено 1,3 л мочи. Инфузия составила 4,6 л (1,8 л изогруппной свеже-

замороженной плазмы, 1 доза подобранной по фенотипу эритроцитарной массы, кристаллоиды). Однако после процедуры было выявлено нарастание гемолиза (свободный гемоглобин сыворотки 6,54 г/л, прироста гемоглобина отмечено не было — 41 г/л). В моче, полученной в процессе процедуры, — обломки эритроцитов в огромном количестве (осадок).

Учитывая, что наблюдаемая клиническая картина все меньше «укладывалась» в ранее поставленные диагнозы, нами был проведен литературный поиск, который достаточно быстро дал результат. Описанная в книге Wintrobe's clinical hematology (10th ed., 1998) микроангиопатическая гемолитическая анемия (microangiopathic hemolytic anemia — МАНА), в отличие от всех ранее выдвигавшихся диагнозов, на 95% совпадала с наблюдаемой клинической картиной.

К сожалению, единственным методом лечения данной патологии является проведение эффективной противоопухолевой терапии (о чем будет сказано далее). Учитывая тяжелое состояние и низкую химиочувствительность рака желудка, пациентка была признана инкурабельной и выписана из стационара для проведения симптоматического лечения.

МАНА представляет собой синдром, проявляющийся внутрисосудистой фрагментацией эритроцитов, развивающейся в результате этого анемией и лабораторными признаками гемолиза. Отличительным признаком МАНА является то, что фрагментация эритроцитов происходит за счет различных видов «механического» воздействия на них (повышенное внутрисосудистое давление, изменение просвета и конфигурации сосудов,

Таблица 3. Результаты клинического и биохимического анализа мочи пациентки

Показатель	03.10	04.10	05.10	06.10
Цвет	Кровавый	Н.д.	Н.д.	Н.д.
Прозрачность	Неполная	Н.д.	Неполная	Неполная
Удельный вес	1015	Н.д.	1020	1015
Белок (промилле)	4,0	Н.д.	3,8	5,0
Лейкоциты	До 30	Н.д.	7—10	0—1
Эритроциты	8—10	Н.д.	3—4	1—2
Цилиндры гиалиновые	150—200	Н.д.	0	0
Цилиндры зернистые	0	Н.д.	6—8	2
Слизь	Много	Н.д.	Нет	Нет
Бактерии	Много	Н.д.	Нет	Нет
Данные автоматического анализатора				
Билирубин	Много	Много	Н.д.	Н.д.
Эритроциты, клеток/мкл	200	200	Н.д.	Н.д.
pH	7	7	Н.д.	Н.д.
Белок, г/л	>3	>3	Н.д.	Н.д.
Уробилиноген, моль/л	66	66	Н.д.	Н.д.
Лейкоциты, клеток/мкл	125	125	Н.д.	Н.д.

Таблица 4. Результаты коагулограммы пациентки

Показатель	29.09	04.10
Фибриноген	278	338
Протромбин	61	43
РКМФ этаноловый тест	Слабоположительный	Резко положительный
Международное нормализованное отношение	Н.д.	196
Протромбиновое время	Н.д.	22

«разрезание» нитями фибрина и т.д.). МАНА является крайне редким синдромом, однако может наблюдаться при целом ряде заболеваний и патологических состояний (табл. 6).

Необходимо знать, что МАНА может встречаться как в виде самостоятельного синдрома (при злокачественных опухолях), так и как часть других синдромов (тромботическая тромбоцитоперическая пурпура, гемолитический — уремический синдром, HELLP-синдром), при которых дополнительно наблюдаются другие патологические процессы (тромбоцитопения, почечная недостаточность, повышение активности трансаминаз и т.д.). Учитывая, что наша статья посвящена именно МАНА при злокачественных опухолях, мы не будем подробно рассматривать другие заболевания, при которых встречается данный вид анемии.

В «чистом виде» МАНА наиболее часто наблюдается у пациентов с диссеминированными злокачественными опухолями [2—4], однако общая частота развития этого вида анемии крайне невелика — 8 из 3200 пациентов в одном из тщательно организованных клинических исследований [5].

Из злокачественных опухолей МАНА чаще всего встречается при раке желудка [2, 3]. В наиболее крупных обзорах, посвященных данной проблеме, больные раком желудка составляли 52%, другие опухоли были представлены раком молочной железы — 13—14%, легких — 10%, поджелудочной железы — 6%. Оставшуюся

долю составили метастазы опухоли без выявленного первичного очага, рак предстательной железы, толстой кишки, печени и злокачественные опухоли других локализаций. Большинство опухолей, ассоциированных с МАНА, являются аденокарциномами со слизеобразованием [3—5], однако встречаются и исключения. Изредка фрагментация эритроцитов по типу МАНА наблюдается при доброкачественных опухолях таза, гемангиомах или злокачественных опухолях (например, тимоммах) без отдаленных метастазов.

Начало гемолиза обычно внезапное (быстрое), его выраженность — значительная. В некоторых случаях требуется трансфузия нескольких единиц эритроцитарной массы в сутки для поддержания безопасного уровня гемоглобина [2, 4]. Это свидетельствует о том, что гемолизу по типу МАНА подвергаются и перелитые донорские эритроциты. В одном тщательно подготовленном обзоре 55 случаев МАНА средний уровень гемоглобина у больных в дебюте МАНА составлял 74 г/л [2]. Практически всегда присутствует ретикулоцитоз, однако его наличие позволяет лишь заподозрить гемолиз, но не является патогномоничным для МАНА, так как может быть обусловлено другими причинами (анемия хронического заболевания, лейкомоидная реакция) [5]. Нормоцитоз (лейкоэритробластоз) в периферической крови наблюдается примерно у трети пациентов [2]. Наличие фрагментации эритроцитов может быть подтверждено обнаружением в мазках крови шистоцитов и обломков

Таблица 5. Результаты миелограммы от 03.10.05 (приведены частично)

Показатель	Значение	Норма
Миелокариоциты, 10 ³ /мкл	55	
Мегакариоциты	В достаточном количестве	
Бласты, %	0,2	0,2—0,6
Пронормобласты, %	0	0,2—1,1
Нормобласты, %		
базофильные	1,4	1,4—4,6
полихроматофильные	15,0	8,9—16,9
оксифильные	40,2	0,8—5,6
Индекс созревания клеток	0,3	0,7—0,9
Лейкоэритробластическое соотношение	0,6	2,1—4,5

Заключение: гранулоцитарный росток сужен и составляет 34,2%, опухолевые клетки не найдены

эритроцитов. Часто отмечается и тромбоцитопения различной степени выраженности. Признаки гемолиза включают гипербилирубинемия (в основном за счет непрямого билирубина), повышение уровня ЛДГ (ЛДГ1 и ЛДГ2 изоэнзимов), сниженный уровень гаптоглобина. Примерно у половины пациентов отмечаются лабораторные и/или клинические признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [2, 6, 7], у некоторых больных отмечается крайне высокая степень катаболизма фибриногена (Д-димер, РФМК) [3, 8]. Также нередко выявляется гемоглобинурия, у небольшой доли пациентов — гематурия и/или протеинурия. У некоторых пациентов наблюдается незначительная азотемия, однако почечная недостаточность нехарактерна для МАНА, ассоциированной со злокачественными опухолями [4]. Исследование костного мозга обычно выявляет гиперплазию эритроидного ростка и нормальное или увеличенное число мегакариоцитов [4]. У 60% больных при тщательном исследовании в костном мозге обнаруживаются опухолевые клетки [4].

На момент диагностики МАНА у большинства больных имеется распространенный опухолевый процесс. Могут отмечаться изъязвления опухоли, кровотечения из различных областей, в частности, из желудочно-кишечного тракта. Кроме того, часто отмечаются неврологические нарушения, схожие с таковыми при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (thrombotic thrombocytopenic purpura, Moshcowitz disease): головные боли, заторможенность, оглушенность, гемиплегия, гемипарез, кома. Данные нарушения могут свидетельствовать о внутречерепном кровоизлиянии, иногда являющемся непосредственной причиной смерти [4].

У большинства пациентов фрагментация эритроцитов обусловлена их «разрезанием» фибриновыми нитями и наслоениями фибрина, образующимися в результате внутрисосудистого свертывания [3]. Предполагается, что данный механизм отвечает за гемолиз, даже

если число фибриновых тромбов при аутопсии невелико [2]. Как было сказано выше, большинство пациентов с МАНА имеют муцинпродуцирующие аденокарциномы. Предполагается, что слизь (муцин) напрямую отвечает за индукцию внутрисосудистого свертывания [3] при помощи механизма, ранее описанного *in vitro*.

Однако сомнительно, что данный механизм отвечает за все случаи МАНА, ассоциированные со злокачественными опухолями. ДВС той или иной степени достаточно часто встречается при раке поджелудочной железы, легкого, предстательной железы, в то время как МАНА при этих заболеваниях встречается крайне редко, а основной контингент больных с МАНА представлен больными раком желудка. Кроме того, МАНА может наблюдаться и у больных без лабораторных или клинических признаков ДВС или сохраняться (и даже приводить к смерти), несмотря на исчезновение признаков ДВС на фоне гепаринотерапии. И, наконец, фибриновые тромбы встречаются при аутопсии не у всех больных с МАНА, хотя это может быть обусловлено и быстрым фибринолизом после смерти.

Было выдвинуто несколько предположений, объясняющих механизм развития МАНА у больных со злокачественными опухолями. Микроскопические опухолевые эмболы были обнаружены в легочных сосудах у трети больных с МАНА, причем у некоторых из них также наблюдалась вторичная гиперплазия эндотелия [2, 9]. Высказано предположение, что микроэмболы и пролиферация интимы сосудов повышают давление в системе легочной артерии, что значительно увеличивает сопротивление прохождению эритроцитов через микрососуды легких и приводит к их механической фрагментации [2]. Более того, у некоторых пациентов, подвергшихся более глубокому обследованию, фрагментация эритроцитов преимущественно происходила именно в период прохождения по сосудам легких [2]. Такой механизм был описан и у больных, не имеющих опухолей, но с аналогичной пролиферацией интимы легочных сосудов [10, 11].

Таблица 6. Состояния, при которых встречается МАНА [1]

Состояние/заболевание	Примеры
Беременность	Преэклампсия, HELLP* синдром
Реакция на медикаменты	Циклоспорин, такролимус, митомицин С, цисплатин, 5-фторурацил, антрациклины, гепарин
Трансплантация	Алло-ТКМ, солидные органы
Злокачественные опухоли	См. далее
Протромботические заболевания	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия, антифосфолипидный синдром
Вмешательства на сердце и сосудах	Ангиопластика, катетеризация сосудов и полостей сердца, шунтирующие операции
Системные заболевания соединительной ткани	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, криоглобулинемия
Инфекционные болезни	Лихорадка скалистых гор, сибирская язва, дизентерия
Внутрисосудистые устройства	Протезы клапанов
Гипертензия	Выраженная артериальная гипертензия, легочная гипертензия

* Гемолиз с повышенным уровнем трансаминаз и сниженным уровнем тромбоцитов (hemolysis with elevated liver enzyme levels and a low platelet count).

Прогноз при МАНА, ассоциированной с диссеминированными опухолями, в основном крайне неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни после постановки диагноза МАНА составляет от 3 до 8 нед [1, 12]. К сожалению, до настоящего времени стандартного эффективного метода лечения МАНА при диссеминированных злокачественных опухолях не существует. В небольшом исследовании у двух из семи пациентов был отмечен кратковременный эффект на фоне терапии гепарином [2]. Проведение эффективной противоопухолевой терапии (химиотерапии или гормонотерапии) также приводило к уменьшению проявлений МАНА. В связи с этим проведение противоопухолевой терапии рекомендуется пациентам МАНА при условии, что состояние пациента и предполагаемая чувствительность опухоли позволяют надеяться на достижение противоопухолевого эффекта.

Таким образом, при ретроспективном анализе видно, что у пациентки имелись все признаки, позволявшие заподозрить данную патологию. Больная страдала раком желудка, гистологически представленным аденокарциномой со слизееобразованием. Имелись метастазы в легкие. К моменту обращения в клинику отмечалась выраженная, быстро развившаяся анемия без признаков кровотечения, дефицита витаминов, поражения костного мозга и т.д. и с косвенными признаками состоявшегося гемолиза (ретикулоцитоз, нормобластоз). Наблюдавшийся на фоне трансфузий гемолиз не укладывался в клиническую картину несовместимости донор — реципиент или других видов иммунного гемолиза. Отсутствие иммунного гемолиза было дополнительно подтверждено отрицательными пробами Кумбса. Зато в картину МАНА гемолиз, наблюдаемый у пациентки, прекрасно укладывается: отсутствие почечной недостаточности и клинических симптомов, потребность в массивных трансфузиях (т.е. разрушение переливаемых эритроцитов). Интересным в данном наблюдении является отсутствие признаков активного гемолиза на момент поступления больной в клинику и его начало после гемотрансфузии. Однако если вспомнить механизм гемолиза при МАНА, этому находится простое объяснение. Собственные эритроциты пациентки разрушались не одномоментно, а по мере нарастания изменения в сосудах, что обусловило отсут-

ствие ярких признаков гемолиза. После достижения уровня гемоглобина (в данном случае около 40 г/л), при котором реологические свойства крови позволяли эритроцитам миновать пораженные сосуды без деструкции, активный гемолиз прекратился. При обследовании выявлялись лишь признаки состоявшегося гемолиза (ретикулоцитоз, гиперплазия красного ростка, нормоцитоз). Проведение трансфузии увеличило количество эритроцитов и одновременно вязкость крови, что послужило причиной для возобновления гемолиза, который, однако, протекал гораздо быстрее, так как на данный момент патологически измененных сосудов было уже гораздо больше, чем в дебюте заболевания. Но в отличие от иммунного гемолиза, наблюдаемого при несовместимости донор — реципиент, эритроциты донора все же разрушались не одновременно, а только по мере прохождения через измененные сосуды. Это объясняет отсроченное появление признаков гемолиза после трансфузий, а также отсутствие почечной недостаточности, несмотря на большой объем гемолизированных эритроцитов.

Так что же помешало быстрее поставить правильный диагноз? На первом этапе — «привычка» расценивать любую анемию, не связанную с кровотечением, как ассоциированную с опухолью. К сожалению, изначально не были выполнены до конца даже минимальные рекомендации по диагностике анемии (проведение микроскопии мазка крови для изучения морфологии эритроцитов). Однако даже после получения этих данных им не было придано значения, так как наблюдавшийся гемолиз перелитых эритроцитов и исходную анемию оказалось «удобнее» трактовать по отдельности, опираясь на хорошо известные диагнозы (поражение костного мозга и иммунный гемолиз). Не вызвали сомнений и отсутствие характерной картины иммунного гемолиза, отрицательные пробы Кумбса и отрицательные результаты исследования костного мозга.

К сожалению, мы не можем поставить диагноз, о существовании которого не знаем. В связи с этим надеемся, что данная статья прозвучит как призыв чаще искать объяснения «несоответствиям» между предполагаемым диагнозом и частью наблюдаемой клинической картины.

Л и т е р а т у р а

1. Tsai H.M. Advances in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 1072—81.
2. Antman K.H., Skarin A.T., Mayer R.J. et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: A review. *Medicine* 1979;58(5):337—84.
3. Brain M.C., Azzopardi J.G., Baker L.R. et al. Microangiopathic hemolytic anemia and mucin-producing adenocarcinoma. *Br J Haematol* 1970;18(2):183—93.
4. Murgu A.J. Thrombotic microangiopathy in the cancer patient including those induced by chemotherapeutic agents. *Semin Hematol* 1987;24(3):161—77.
5. Lohrmann H.P., Adam W., Heymer B. et al. Microangiopathic hemolytic anemia and metastatic carcinoma. *Ann Inter Med* 1973;79(3):368—75.
6. Joseph R.R., Day H.J., Sherwinet R.M. Schwartz H.G. Microangiopathic hemolytic anemia associated with consumption coagulopathy in patient with disseminated carcinoma. *Scand J Haematol* 1967;4(4):271—82.
7. Lynch E.C., Bakken C.L., Casey T.H., Alfrey C.P.Jr. Microangiopathic hemolytic anemia in carcinoma of the stomach. *Gastroenterology* 1967;52(1):88—93.
8. Baker L.R., Rubenberg M.L., Dacie J.V., Brain M.C. Fibrinogen catabolism in microangiopathic hemolytic anemia. *Br J Haematol* 1968;14(6):617—25.
9. Sakamoto S., Shibata A., Onodera S. et al. A case of microangiopathic hemolytic anemia due to disseminated metastases of gastric cancer. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1968;31(3):307—17.
10. Schofferman J., Billesdon J., Hall R. Microangiopathic hemolytic anemia. Another complication of drug abuse. *JAMA* 1974;230(9):271.
11. Stuard I.D., Heusinkveld R.S., Moss A.J. Microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1972;287(17):869—70.
12. Lesesne J.B., Rothschild N., Erickson B. et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: Analyses of cases from national registry. *J Clin Oncol* 1989;7(12):781—9.