

КОНСПЕКТ ВРАЧА

ВЫПУСК № 56 (1736)

Практика переливания крови детям отличается от практики переливания крови взрослым пациентам. Это различие напрямую связано с физиологическими изменениями, которые происходят в процессе роста от эмбриона до подростка. Объём крови, гематологические показатели, развитие иммунной системы и физиологические реакции на гиповолемию и гипоксию сильно варьируют в этой неоднородной возрастной группе, что усложняет практику переливания крови и её компонентов, когда речь идёт о детях.

Специфические педиатрические вопросы, связанные с переливанием крови и её компонентов, включают:

- 1) методы подготовки малых объёмов компонентов крови;
- 2) показания к переливанию тромбоцитов;
- 3) протоколы и процедуры по проведению переливания;
- 4) уникальные случаи в практике переливания новорождённым и детям более старшего возраста;
- 5) переливание тромбоцитов при определённых заболеваниях;
- 6) использование особых методов обработки, позволяющих предотвратить развитие нежелательных явлений, связанных с переливанием.

Переливание тромбоцитов детям до 4 месяцев

Особый подход к трансфузионной терапии пациентам в возрасте до 4 месяцев обусловлен их малым объёмом крови и неразвитыми функциями органов (например, иммунной системы).

Это особенно актуально для младенцев с очень низким весом при рождении (<1500 г) и экстремально низким весом при рождении (<1000 г).

Тромбоцитопения лёгкой и умеренной степени тяжести (количество тромбоцитов < 150000/мкл) является самым распространённым гемостатическим нарушением у больных недоношенных и доношенных младенцев. Она наблюдается примерно у 20% младенцев, находящихся в отделениях интенсивной терапии новорождённых (V.S.Blanchette et al., 1995).

Тромбоцитопения может быть вызвана рядом причин, которые включают в себя нарушения продукции тромбоцитов, их быстрое разрушение, аномальное распределение в организме или их разведение большим объёмом инфузии. Наиболее частой причиной тромбоцитопении является быстрое разрушение тромбоцитов, связанное, как правило, с различными самокупирующимися заболеваниями.

Показания. Большинство переливаний, проводимых недоношенным и доношенным младенцам, выполняется в терапевтических целях при количестве тромбоцитов менее 50000/мкл и активном кровотечении (M.Andrew et al., 1993).

Профилактическое переливание тромбоцитов таким пациентам спорно. В отличие от взрослых пациентов, у которых серьёзные кровотечения при количестве тромбоцитов больше 10000/мкл достаточно редки, у младенцев при наличии других осложняющих их состояние заболеваний кровотечение может развиваться и при большем количестве тромбоцитов. Повышенный риск кровотечения может быть связан со следующими причинами:

- 1) низкая концентрация факторов свёртывания плазмы;
- 2) циркуляция антикоагулянта, который может вызвать подавление выработки тромбина;
- 3) врождённая или приобретённая дисфункция тромбоцитов;
- 4) повышенная ломкость сосудов.

Одним из наиболее опасных осложнений является кровоизлияние в желудочки головного мозга, которое наблюдается примерно у 40% недоношенных новорождённых в первые 72 часа жизни. Несмотря на то, что профилактическое переливание может увеличить количество тромбоцитов и уменьшить продолжительность кровотечения, оно не снижает частоту возникновения кровоизлияний в желудочки головного мозга (V.S.Blanchette et al., 1995).

Следовательно, использование тромбоцитов в такой ситуации и соответствующие дозировки являются спорными. Количество тромбоцитов спустя 15-60 минут после переливания поможет врачу оценить жизнеспособность тромбоцитов, однако оно не может точно предсказать гемостатическую эффективность.

Переливание тромбоцитов детям

Показания к переливанию тромбоцитов новорождённым и детям старшего возраста

I. С тромбоцитопенией:

1. Количество тромбоцитов до 10000/мкл с нарушением кровотока.
2. Количество тромбоцитов < 30000/мкл у новорождённых с нарушением кровотока.
3. Количество тромбоцитов < 50000/мкл у недоношенных младенцев в стабильном состоянии:

- а) с активным кровотечением;
- б) перед инвазивной процедурой при нарушении кровотока.

4. Количество тромбоцитов < 100000/мкл у больных недоношенных младенцев:

- а) с активным кровотечением;
- б) перед инвазивной процедурой у пациента с ДВС.

II. Без тромбоцитопении

1. Активное кровотечение с нарушением качества тромбоцитов.
2. Сильное кровотечение неясной этиологии у пациента, которому проводится искусственное кровообращение.
3. Пациент, получающий экстракорпоральную мембранную оксигенацию:

- а) с количеством тромбоцитов <100000/мкл;
- б) с более высоким количеством тромбоцитов и кровотечением.

Использование тромбоцитов, полученных из цельной крови, особенно в дозировке от 5 до 10 мл/кг веса тела, повышает количество тромбоцитов у доношенного младенца на 50000-100000/мкл в зависимости от концентрации используемого концентрата тромбоцитов (R.G.Strauss, 1991; V.S.Blanchette et al., 1995). Такой же режим дозирования обычно используется при переливании аферезных тромбоцитов. По возможности, тромбоциты должны быть совместимыми с группой крови ABO и не содержать клинически значимых нерегулярных антител к эритроцитам. Необходимо не допускать переливания плазмы, несовместимой по системе ABO. Если младенцу необходимо переливание ABO-несовместимых тромбоцитов, можно удалить плазму путём её замены на взвешивающий раствор, уменьшения объёма или отмывания. Тромбоциты затем разводят во взвешивающем растворе, растворе хлорида натрия или совместимой плазме. Однако традиционно используемого центрифугирования для удаления плазмы из тромбоцитов необходимо избегать, так как оно необязательно и вредно для тромбоцитов (V.S.Blanchette et al., 1995; M.Andrew et al., 1993). Также, если тромбоциты хранятся в шприцах, pH может быстро падать, что может ухудшить состояние уже больного реципиента из-за ацидоза (R.G.Strauss et al., 1993; P.Pisciotto et al., 1994). Поэтому, когда используется снижение объёма в открытой системе и тромбоциты находятся в шприце, их обработка должна проводиться как можно скорее после получения, и тромбоциты необходимо ввести в течение 4 часов.

Переливание тромбоцитов детям старше 4 месяцев

Показания к переливанию тромбоцитов и плазмы схожи для младенцев, детей старшего возраста и взрослых. Младенцам и детям старшего возраста тромбоциты наиболее часто вводятся с профилактической целью во время химиотерапии. Количество тромбоцитов, при котором таким пациен-

там необходимо переливание, составляет 10000-20000/мкл, хотя количество тромбоцитов не должно быть единственным показанием к переливанию. Использование ABO-совместимых тромбоцитов приводит к лучшим клиническим результатам, чем использование тромбоцитов, несовместимых с ABO (L.G.Larsson et al., 2000; J.M.Heal, N.Blumberg, 1999; N.Blumberg et al., 2001).

Клеточные компоненты крови облучаются в целях предотвращения посттрансфузионной болезни «трансплантат против хозяина» (БТПХ) у реципиентов с ослабленным иммунитетом. Показатели смертности, связанной с БТПХ, достигали 80-90%, до внедрения экстракорпоральной фотохимиотерапии.

Следовательно, для предотвращения этого неинфекционного трансфузионного осложнения перед переливанием необходимо оценить, относится ли пациент к группе риска развития посттрансфузионной БТПХ. Необходимо отметить, что в этой сфере существуют различные экспертные мнения и практики, и в больнице оптимально разработать собственные протоколы, основанные на типе пациентов, доступности оборудования и традициях.

Уменьшение объёма перелитого компонента обычно применяется у недоношенных детей, страдающих ишемической болезнью почек или нарушениями функции сердца. В 1993 г. Комитет по педиатрической гемотерапии Американской ассоциации банков крови постановил, что уменьшение объёма концентрата тромбоцитов должно использоваться только для младенцев, у которых ограничено содержание всех жидкостей организма (M.Andrew et al., 1993). Методы уменьшения объёма тромбоцитов центрифугированием известны, однако оптимальный режим остаётся неясным.

Тромбоциты, отмытые раствором хлорида натрия, применяются для снижения риска развития нежелательных реакций на определённые компоненты плазмы, антикоагулянтные консервирующие растворы и высокий уровень содержания калия. Переливание неотмытых тромбоцитов, полученных от матери, крайне не рекомендовано (C.C.Wong, N.L.C.Luban, 2005).

Важность отмывания плазмы, взятой у матери, заключается в предотвращении гемолитической болезни новорождённых, аллоиммунной тромбоцитопении новорождённых и ТРАЛИ.

Руководство по облучению клеточных компонентов крови для новорождённых и детей старшего возраста (S.D.Roseff et al., 2002; C.C.Wong, N.L.C.Luban), 2005

1. Недоношенные дети весом < 1200 г при рождении.
2. Любой пациент:
 - а) у которого имеется или подозревается клеточный иммунодефицит;
 - б) со значительным снижением иммунитета, связанным с проведением химиотерапии или лучевой терапии.
3. Любой пациент, получающий:
 - а) компоненты крови родственников;
 - б) сингенные по HLA-антигенам или совместимые тромбоциты.

Переливание тромбоцитов при доброкачественной тромбоцитопении плода/новорождённого

Материнские антитела класса IgG к тромбоцитам могут выходить из плаценты и вызывать тяжёлую форму тромбоцитопении. Известны две категории доброкачественной тромбоцитопении: аллоиммунная тромбоцитопения плода/новорождённого (АИТПН) и иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП). Диагностические различия между ними являются важными для дифференциации терапии.

Аллоиммунная тромбоцитопения плода и новорождённого

Патофизиология. АИТПН вызывается антителами, специфичными для тромбоцитарных антигенов, унаследованных от отца, но отсутствующих у матери. Наиболее распространённым тромбоцитарным антигеном, обнаруживаемым у пациентов с АИТПН, является HPA-1a, который вызывает развитие отклонений примерно в

80% случаев. В редких случаях отклонения вызывают другие тромбоцитарные антигены (A.Davoren et al., 2004). Около 10% случаев являются следствием воздействия антител к антигену HPA-5b, 4% – к HPA-1b, 2% – к HPA-3a и 6% случаев являются следствием воздействия других антител. Антиген HPA-1a присутствует примерно у 98% населения США, что позволяет высказать предположение о том, что примерно 2% женщин, у которых отсутствует HPA-1a, находятся в группе риска возникновения АИТПН во время беременности. Однако в действительности частота возникновения этого заболевания во время беременности значительно ниже, примерно один случай

на 1500-2000 (L.M.Williamson et al., 1998). Результаты исследований показали взаимосвязь между наличием материнского антигена HLA DRw52a (DRB3* 0101) и выработкой антител против антигена HPA-1a (J.E.Birchall et al., 2003).

В то время как АИТПН имеет сходство с гемолитической болезнью плода и новорождённого, есть несколько существенных различий. Примерно в 25% случаев возникновения АИТПН антитела к тромбоцитам могут начать вырабатываться достаточно рано во время первой беременности, что может оказать влияние на плод. Материнские антитела обнаруживаются уже на 17-й неделе беременности параллельно с образованием антигенов тромбоцитов у плода. Во время такой беременности у плода может развиваться тромбоцитопения уже на 20-й неделе беременности. Во время первой беременности заболевание часто не выявляется до рождения ребёнка, когда у новорождённого появляются петехии, экхимозы или внутричерепное кровотечение. АИТПН является наиболее распространённой причиной возникновения внутричерепных кровотечений, вызванных тромбоцитопенией, и вызывает подобные отклонения чаще, чем все остальные этиологические факторы тромбоцитопении вместе взятые (J.E.Birchall et al., 2003).

Частота возникновения внутричерепных кровотечений составляет 10-30% и примерно половина из них возникают ещё в утробе матери (A.Davoren et al., 2004).

Риск возникновения кровотечений обратно пропорционален концентрации тромбоцитов, при этом наибольший риск возникает в случае, когда концентрация тромбоцитов составляет менее 100000/мкл. В ходе последующих беременностей плод также подвержен риску развития заболевания в аналогичной или более тяжёлой форме, если тромбоциты содержат целевой антиген. Реакция кроветворной системы плода на АИТПН бывает разной и может включать в себя компенсаторный экстрамедуллярный гемопоэз. В редких случаях развивается водянка плода. Также может появиться анемия плода без несовместимости эритроцитов.

Диагностика и лечение. Во время первой беременности заболевание часто не диагностируется до рождения ребёнка, когда наблюдаются экхимозы, петехии и реже – внутричерепные кровотечения. Концентрация тромбоцитов у младенца будет низкой и может ещё больше уменьшиться в течение нескольких первых часов и дней после рождения. Концентрация тромбоцитов у матери остаётся в пределах нормы. Через 2-3 недели после того, как антитела выводятся из организма, концентрация тромбоцитов возвращается к нормальным значениям. Наличие или отсутствие тяжёлой формы тромбоцитопении и внутричерепного кровотечения у первого ребёнка оказывает влияние и на результат последующих беременностей.

Периодические медицинские осмотры беременных женщин с целью выявления аллоантител к тромбоцитам не получили широкого распространения.

В случае наличия отклонений во время первой беременности и планирования последующей беременности у супругов надлежит определить фенотип тромбоцитов, а мать должна также пройти обследование на наличие аллоантител. Анализ ДНК отца также может быть полезным для определения зиготности имеющегося антигена, что позволяет определить риск возникновения отклонений во время будущих беремен-

ностей (С.М.Radder et al., 2001). Во время последующей беременности генотип плода можно также определить с использованием околоплодной жидкости или крови матери уже на 18-й неделе беременности. Это позволяет чётко определить риск возникновения АИТПН и необходимость тщательного наблюдения за состоянием матери и ребёнка. В случае необходимости обследование состояния плода следует проводить на 20-й неделе беременности или ранее, так как к этому времени могут появиться тяжёлая форма тромбоцитопении и кровотечения. Для определения концентрации тромбоцитов можно использовать кордоцентез. Так как переливание крови может также осуществляться во время кордоцентеза, то до начала проведения процедуры следует иметь в наличии донорские облучённые тромбоциты без цитомегаловируса и соответствующих антигенов. Переливание тромбоцитов с целью профилактики тромбоцитопении и кровотечений следует проводить раз в неделю, так как срок жизни тромбоцитов составляет 8-10 дней. Региональная СПК должна иметь в своей базе доноров без наличия антигена НРА-1а и, соответственно, возможность приготовить тромбоциты для внутриутробного переливания крови. Альтернативным донором является мать, у которой отсутствует иммунизирующий аллоантиген тромбоцитов. Однако её состояние здоровья должно позволять брать у неё кровь, и её тромбоциты надлежит отмывать

с целью удаления опасных аллоантител. В случае необходимости экстренного переливания тромбоцитов могут использоваться несовместимые тромбоциты, полученные из цельной крови (С.М.Radder et al., 2001).

При обнаружении вышеназванных отклонений в развитии плода матери вводится внутривенный иммуноглобулин. Дозировка обычно составляет 1 г/кг раз в неделю. В ходе ретроспективного обследования пациентов, которых с течением времени удалось вылечить, было выявлено, что неинвазивное лечение является не менее безопасным и эффективным, чем инвазивное лечение (V.Kiefel et al., 2006).

Однако даже в случае применения внутривенного иммуноглобулина может возникнуть необходимость в наблюдении за концентрацией тромбоцитов у плода с помощью кордоцентеза, так как в процессе лечения могут возникнуть ошибки и необходимость в переливании тромбоцитов (E.S.A. van den Akker et al., 2007).

Целью как переливания крови, так и использования внутривенного иммуноглобулина является предотвращение кровотечений.

Существуют противоречивые данные об эффективности кордоцентеза. Риск возникновения внутричерепных кровотечений (10-30% у детей матерей с внутричерепным кровотечением у предыдущих детей) следует соотносить с риском собственно кордоцентеза (смертность 1-2%).

До родов следует определить концентрацию тромбоцитов у плода. Концентрация тромбоцитов должна составлять > 50000/мкл для проведения влагалищного родоразрешения и более 20000/мкл после рождения.

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура

Аутоантитела к тромбоцитам, которые могут вступать в реакцию и с собственными тромбоцитами пациента, а также и с тромбоцитами донора или плода, являются ещё одной серьёзной причиной возникновения доброкачественной тромбоцитопении у плода и новорождённого. Нередко встречается тромбоцитопения у беременной женщины, которая часто не связана с ИТП. Однако в случае наличия ИТП она может вызвать тромбоцитопению как у матери, так и у плода. К счастью, только примерно у 10% таких новорождённых концентрация тромбоцитов составляет < 50000/мкл и только у 1-2% новорождённых имеется риск возникновения кровотечений, сопоставимого с кровотечением у младенцев с АИТПН (К.Е.Weber et al., 2003).

Мать с наличием тромбоцитопении или предыдущим диагнозом ИТП должна пройти обследование на наличие антител к тромбоцитам в сыворотке крови. Отсутствие антител в организме беременной женщины обычно говорит о наличии тромбоцитопении, вызванной другими факторами, и по-

зволяет высказать предположение о том, что плод или новорождённый не находится в группе риска. В то же время мать с наличием тяжёлой формы тромбоцитопении и петехиями или другими признаками кровотечений, вызванных антителами, должна пройти такое же лечение, как и не беременная женщина с ИТП.

Как правило, эффективным является применение преднизолона в дозировке 1-2 мг/кг. Однако при наличии стойкой тромбоцитопении у матери рекомендуется применять внутривенный иммуноглобулин в дозировке 1 г/кг/день в течение 2-5 дней. При этом часто концентрация тромбоцитов у матери не совпадает с концентрацией тромбоцитов у новорождённого. Как правило, не рекомендуется проводить забор образцов крови плода с целью определения концентрации тромбоцитов, так как 2%-ный риск смертности и заболеваемости при кордоцентезе выше 1%-ного риска возникновения сильных кровотечений в утробе или во время родов. Необходимость в переливании тромбоцитов может возникнуть при лечении примерно 15% новорождённых.

Евгений ЖИБУРТ,
профессор.

Сергей МАДЗАЕВ,
кандидат медицинских наук.

Кафедра трансфузиологии
Национального медико-хирургического
центра им. Н.И.Пирогова.

45-летний мужчина обратился по поводу перелома ключицы и выявленной при рентгенологическом исследовании опухоли ключицы. При дальнейшем исследовании биохимический анализ крови показал повышенный уровень кальция и высокое содержание паратиреоидного гормона (ПТГ), что говорило о наличии у больного первичного гиперпаратиреоза. УЗИ щитовидной железы свидетельствовало, что в правой доле органа имеет место опухолевое образование размером 39 x 29 x 32 мм. Компьютерная томография шеи, грудной клетки и костей выявила изменения, характерные для гиперпаратиреоза. Признаков метастазов выявлено не было.

Больному были произведены паратиреоидэктомия и удаление правой доли щитовидной железы. Опухоль проросла в лимфатические сосуды. После операции у больного развилась персистирующая гипокальциемия как следствие относительного гипопаратиреоза. Уровень ионизированного кальция в крови снизился до 0,68 ммоль/л (референтные значения 1,12-1,32). Был диагностирован синдром костной недостаточности (hungry bone syndrome), частое осложнение, возникающее после паратиреоидэктомии. Оно требует лечения большими дозами кальция per os – до 5,4 г/день и кальцирола – 0,25 мг трижды в день. Возникло предположение, что была удалена не вся опухоль, так как послеоперационный уровень ПТГ оставался повышенным – 13,5 пмоль/л (референтное значение 0,7-7). Однако сканирование всего тела с технецием не подтвердило это предположение. Больной оставался под клиническим наблюдением с постоянным исследованием крови каждые 4 месяца и ежегодным сканированием.

Год спустя после операции у больного повысился уровень ПТГ до 52,7 пмоль/л. Приём препаратов кальция прекращён, так как была выявлена гиперкальциемия – 3,11 ммоль/л. Несмотря на прекращение приёма кальция, гиперкальциемия нарастала, достигла 4,15 ммоль/л, уровень ПТГ в крови достиг 203 пмоль/л и креатинин – 166 мкмоль/л (референтное значение 60-110). При клиническом обследовании выявлены лимфатические узлы в ложе правой доли щитовидной железы. КТ шеи подтвердило наличие опухолевого образования размером 1,5 x 2,4 x 1,6 см в том месте, где была операция.

ПЭТ-сканирование показало слегка повышенную активность флюдеоксиглюкозы (fluodeoxyglucose) в ложе правой доли щитовидной железы, что говорило о небольшом объёме остаточных явлений болезни, и интенсивную активность слева в мягких тканях. Были получены биоптаты и найдены гистологические признаки рака паращитовидной железы. Больному была произведена плановая резекция указанного образования, начиная с иссечения тканей шеи с правой стороны. После этого была произведена левосторонняя торакоэктомия, были обнаружены обширные плевральные депозиты и распространённые метастазы над диафрагмой. Левосторонний плев-

ральный выпот, гистологически не злокачественный, осложнил послеоперационное выздоровление.

После операции уровень ПТГ снизился до 112 пмоль/л. Кальций сыворотки крови уменьшился с 3,14 до 2,77 ммоль/л. Было начато лечение цинакальцетом (cinacalcet) с дозы 30 мг 2 раза в день. Доза титровалась и достигла 90 мг 4 раза в день при незначительном эффекте на уровень кальция в сыворотке крови.

В связи с этим в попытке уменьшить размер опухоли и её функциональную активность больному были назначены два цикла химиотерапии циклофосфамидом по 500 мг/м² в день на 3 недели, 5-флуороурацил (5-fluorouracil) по 500 мг/м² в день и дакарбазин по 200 мг/м² в день. На втором цикле терапии уровень кальция в сыворотке крови повысился до 4,37 ммоль/л и ПТГ до 335 пмоль/л, что свидетельствовало об отсутствии биохимического ответа на лечение. У больного отмечались клинические признаки гиперкальциемии в виде утомляемости, полидипсии, анорексии и ренальной дисфункции. Он продолжал получать ежедневно инфузии бисфосфоната, но, несмотря на это, уровень кальция в сыворотке крови не снижался ниже 3 ммоль/л.

Был испытан деносумаб (denosumab) для того, чтобы достичь контроля резистентной гиперкальциемии. Применялись повышенные дозы, рекомендованные с целью достичь быстрой блокады рецептора активации нуклеарного фактора лиганда каппа В (RUNK). План лечения был взят из II фазы клинического исследования при гигантоклеточной опухоли костей. Уже после первой дозы уровень кальция в сыворотке крови упал до 2,66 ммоль/л. После второй дозы к 15-му дню уровень кальция составил 2,33 ммоль/л. Подсчёт концентрации N-телопептида позволял осуществлять мониторинг теста супрессии костной опухоли. После двух доз деносумаба уровень кальция в сыворотке крови у больного в течение 4 месяцев оставался в пределах нормы. Уровень креатинина снизился до 102 мкмоль/л, что указывало на быструю супрессию костной опухоли. Дальнейшее лечение препаратом контролировалось уровнем кальция в сыворотке крови.

Несмотря на то, что уровень кальция находился под контролем, болезнь прогрессировала и уровень ПТГ возрос до 433 пмоль/л. Оставались симптомы болезни, повторный плевральный выпот, анорексия и потеря массы тела. Было незначительное число данных об эффективности химиотерапевтических препаратов, в отделении обсуждалась причина ситуации с больным и было решено применить карбоплатин (carboplatin) и гемцитабин (gemcitabine) – препараты широкого спектра активности, применяющиеся при карциноме неиз-

вестной первичной локализации. Больной получил 6 полных циклов лечения с относительной стабильностью плеврального выпота и течения болезни. Однако ПТГ не снижался. Состояние больного ухудшалось после 6 месяцев полного курса лечения, и потребовалась ещё одна доза деносумаба с целью контроля за уровнем кальция. Больной умер спустя год от метастатической болезни.

Обсуждение. Карцинома паращитовидных желёз – редкая болезнь, менее 1% от всех случаев гиперпаратиреоза. Она ассоциирована с высокой частотой местного и отдалённого процесса. Главным в лечении является оперативное вмешательство даже при метастатической болезни. Опухоль часто рефрактерна к медикаментозному лечению, приводя к летальному исходу вследствие гиперкальциемии, а не метастатической болезни. Таким образом, агрессивная резекция опухоли была оправдана. Лечение жизнеугрожающей гиперкальциемии и контроль относительно безболезненной опухоли представляется терапевтическим вызовом при неоперабельной болезни.

Эффективность цинакальцета в лечении карциномы паращитовидных желёз, ассоциированной с гиперкальциемией, было оценено в открытом индивидуальном исследовании 29 больных. Препарат начинали давать с дозы 30 мг дважды в день и титровали дозу до 90 мг 4 раза в день или до тех пор, пока удавалось достичь концентрации кальция в сыворотке крови до нормальных величин. Через 16 недель исследования у 62% больных отмечен положительный результат. Особенно заметным был результат у больных с высокими начальными цифрами гиперкальциемии. ПТГ также снизился, но при этом не было признаков клинического улучшения. Имеются ограниченные доказательства химиотерапии при метастатической карциноме паращитовидных желёз. Есть сообщения об успешном эффекте от применения циклофосфамида, 5-флуороурацила и дакарбазина с нормализацией уровня кальция в сыворотке крови и полным излечением метастазов в лёгких после 12 лечебных циклов. Имеется также несколько других сообщений о препаратах, продемонстрировавших некоторую эффективность, включавших дакарбазин в качестве единственного препарата, комплексов метотрексата, адриамицина, циклофосфамида и циклогексил-хлорэтил-нитрозомочевины и лечение синтетическим эстрогеном.

Были опубликованы несколько терапевтических стратегий для лечения резистентной гиперкальциемии при карциноме паращитовидных желёз. В одном сообщении описывается иммунизация для биоактивации части ПТГ у больного с резистентной гиперкальциемией и достижение быстрого улучшения клинической картины и кальцие-

мии. Аутоантитела к ПТГ были обнаружены в сыворотке больного через 4 недели. Авторы этого сообщения считают, что им удалось предотвратить связывание ПТГ с собственными рецепторами, вследствие чего и произошло улучшение с содержанием кальция в сыворотке крови. Однако не было клинических или рентгенологических признаков регрессии опухоли через 6 месяцев терапии.

Деносумаб является полностью человеческим моноклональным IgG2-антителом. Действие его сравнили с цоледроновой кислотой по способности предотвратить изменения в скелете, такие как переломы у больных с далеко зашедшей злокачественностью в двух рандомизированных исследованиях. В обоих исследованиях действие деносумаба ассоциировалось с высокими показателями гипокальциемии и более выраженной супрессией маркёров повреждения кости. В настоящее время препарат лицензирован в Австралии для лечения остеопороза и предотвращения изменений костей у больных с метастатическим раком молочной железы и раком простаты с метастазами в кости.

Доклинические данные показали, что теломераза активируется при раке паращитовидных желёз и поэтому могла бы быть полезной для терапевтических целей. В исследовании in vitro цудовудин (zudovudin), антиретровирусный агент, изучался как способ ингибировать теломеразу. Препарат накапливался в злокачественных клетках паращитовидных желёз в культуре, индуцировал апоптоз. Этот эффект не наблюдался в аденоматозных клетках желёз, что говорило о возможности терапевтической перспективы. Исследование в клинике ещё не проводилось.

Метастатический рак паращитовидных желёз редко является злокачественным, что ограничивает доказанные основания для его лечения. Есть сообщение о больном с рефрактерной гиперкальциемией, у которого был достигнут быстрый эффект деносумаба с быстрой супрессией поражения костной ткани в течение нескольких дней. В отличие от бисфосфонатов, деносумаб не применяется в больших дозах и не поражает почки, что часто имеет место у больных с гиперкальциемией. Препарат обеспечивает длительный контроль кальциемии, оставаясь препаратом терапевтического выбора из-за минимальных доказательств эффективности системной терапии у больных с неоперабельной болезнью. Авторы предлагают рассматривать показания к применению деносумаба в лечебном алгоритме у больных с вторичной гиперкальциемией при раке паращитовидных желёз.

Рудольф АРТАМОНОВ,
профессор.

По материалам Medical Journal of Australia.

Метастатическая карцинома паращитовидных желёз