

О.С. Ларін, Р.М. Січінава, І.С. Турчин, І.І. Дроздович*, Л.М. Сидоренко, М.О. Коваленко,
О.Я. Гирявенко, І.О. Ковальська

ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ НЕЛЬСОНА МЕТОДОМ КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ТКАНИННИХ КУЛЬТУР НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ І ПЕЧІНКИ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України*

**Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, Київ*

ВСТУП

Ефективність застосування за хронічної надниркової недостатності синтетичних препаратів глюко- та мінералокортикоїдів або їх комбінованих форм не завжди є задовільною. Такий спосіб лікування має емпіричний характер, вимагає тривалих термінів для досягнення компенсації, іноді супроводжується недостатністю останньої з явищами гіпокортицизму або передозування препаратів. Існують певні труднощі у доборі адекватних доз замісної терапії, визначенні критеріїв компенсації. У хворих досить часто зберігаються окремі симптоми гіпокортицизму (слабкість, гіпотензія, меланодермія тощо), а незвичні навантаження, травма, інфекція можуть призвести до розвитку гострої надниркової недостатності навіть із загрозою смерті.

Особливі труднощі виникають у лікуванні хворих із відсутністю надниркових залоз внаслідок тотальної адреналектомії з приводу хвороби Іценка-Кушинга [1], а також ускладнення останньої — синдрому Нельсона [2], який розвивається у 5–25% випадків після видалення надниркових залоз [3]. З усіх проявів синдрому Нельсона найбільше занепокоєння викликає розвиток агресивної пухлини аденогіпофіза (кортикотропіноми), що іноді призводить до смерті від самої аденоми [4]. Прогресування пухлини, за даними МРТ, можна чекати у половини пацієнтів, які перенесли двобічну адреналектомію за хвороби Кушинга [3].

Ще 1958 року Нельсоном і колегами було надано оригінальний опис макроаденоми гіпофіза, що супроводжується надмірним вмістом АКТГ у плазмі крові та гіперпігментацією шкіри [5]. З того часу описано численні аналогічні випадки, які значно відрізняються за тривалістю латентного періоду (від адреналектомії до діагностики синдрому Нельсона): він варіює від кількох місяців до 29 років [3, 6–8].

Профілактична променева терапія під час адреналектомії знижує ризик прогресування синдрому Нельсона [9]. Переважно проводять хірургічне лікування аденоми (транссфеноїдальна резекція) [10, 11], а в окремих випадках використовується гамма-ніж [12].

Отже, незважаючи на численність даних світової літератури, синдром Нельсона залишається однією з актуальних проблем ведення пацієнтів із хворобою Іценка-Кушинга після видалення надниркових залоз і утворення АКТГ-продукуючої пухлини.

У попередніх наших дослідженнях вивчення гормонального забезпечення та клінічного перебігу гіпокортицизму в осіб із хворобою Іценка-Кушинга розроблено спосіб лікування шляхом використання трансплантації органної культури кори надниркових залоз новонароджених поросят [13]. Ознаки клінічної ремісії гіпокортицизму, зменшення обсягу замісної терапії, позитивна динаміка вмісту стероїдних гормонів у крові реципієнтів протягом 6–11 місяців є досить об'єктивними доказами, що адреналокортицити трансплантата значною мірою виконують функцію ендокринного забезпечення відповідними гормонами [14].

Присутність гепатоцитів у культурі інших тканин сприяє більш вираженому терапевтичному ефекту останніх, а пересадка печінки індукує толерантність до інших трансплантованих органів [15]. Гепатоцити завдяки своїй високій імуногенності здатні концентрувати певну частку аутоагресії. Проведені нами дослідження показали, що за умов сумісного культивування тканин ендокринної частини підшлункової залози та печінки новонароджених поросят відбувається посилення функціональної активності β -клітин, а після їх сумісної ксенотрансплантації у хворих на цукровий діабет значно подовжується тривалість компенсації захворювання або знижується доза екзогенного інсуліну на 15–20% порівняно з такою після трансплантації монокультури [16].

Мета роботи — вивчення можливості застосування ксенотрансплантації сумісної культури адреналокортицитів і гепатоцитів у комплексній терапії синдрому Нельсона, а також як засобу попередження утворення аденоми гіпофіза.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження проведено із залученням двох груп хворих. Першу групу склали пацієнти (90 осіб) після

тотальної адреналектомії з приводу хвороби Іценка-Кушинга. Проаналізовано окремі клінічні характеристики (ступінь меланодермії) та гормональні показники (рівень кортикотропіну та кортизолу в плазмі крові) напередодні та після ксенотрансплантації тканинної культури надниркових залоз новонароджених поросят.

Другу групу складали пацієнти із синдромом Нельсона (6 осіб), який було діагностовано після двобічної адреналектомії, перед і після сумісної ксенотрансплантації тканинних культур надниркових залоз і печінки. Визначення гормонів проведено в клініко-діагностичній лабораторії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, магнітно-резонансну терапію (з контрастом) — в Інституті нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова АМН України.

Тканинну культуру надниркових залоз і печінки отримували відповідно до галузевого стандарту України [17] і розробленого методу [18].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження та аналіз відповідної літератури показали, що в осіб із хворобою Іценка-Кушинга після тотальної адреналектомії клінічна картина хронічної надниркової недостатності досить своєрідна, а іноді нетипова. Її розвитку передуює гіперкортикоїдний стан, низка симптомів якого піддається інволюції протягом досить тривалого часу, а деякі взагалі не ліквідуються. Це насамперед стосується гіперпигментації шкіри та слизових оболонок. Меланодермія у хворих після адреналектомії може бути не лише наслідком неадекватної корекції надниркової недостатності, а й свідченням наявності аденоми гіпофіза, що не була діагностована раніше або виникла після попереднього її видалення (синдром Нельсона).

Проведений аналіз частоти та ступеня меланодермії у пацієнтів із хворобою Іценка-Кушинга перед і в різні терміни після ксенотрансплантації культури надниркових залоз (табл. 1) показав, що у 55% випадків перед трансплантацією спостерігалася значна або помірна гіперпигментація шкіряно-слизового покриву, що можна вважати певною ознакою прояву синдрому Нельсона, тобто свідченням наявності кортикотропіноми.

Через 3 місяці після ксенотрансплантації вірогідно зменшувався ($p < 0,01$) відсоток хворих із меланодермією, що слід розглядати як позитивний лікувальний вплив у попередньо прооперованих хворих — в 1,6 разу зросла кількість осіб із відсутністю ознак гіперпигментації, вдвічі зменшилася кількість хворих із помірно вираженою гіперпигментацією і дещо зменшилася кількість їх зі значною. Відсутність позитивних зсувів в останній групі, можливо, пов'язано з наявністю аденоми гіпофіза,

Таблиця 1

Динаміка прояву меланодермії у хворих перед і після ксенотрансплантації культури тканини надниркових залоз

Ступінь пігментації	Перед трансплантацією		Терміни обстеження після трансплантації					
			1 міс.		2 міс.		3 міс.	
	n=94		n=60		n=68		n=82	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Значний	15	16	10	17	7	10	8	10
Помірний	37	39	21	35	12	18	24	29
Відсутня	42	45	29	48	49	72	50	61

ознаки якої спостерігались у 5 хворих перед трансплантацією.

У період зниження функціональної активності трансплантата прояв меланодермії посилювався, але не досягав показників перед трансплантацією. Досить високим залишався відсоток хворих, у яких гіперпигментація була відсутня.

Отже, ксенотрансплантація органної культури кори надниркових залоз для лікування хворих із хронічним гіпокортицизмом після тотальної адреналектомії справляє певну протекторну дію щодо розвитку синдрому Нельсона.

Важливим є з'ясування участі ксенотрансплантації культури тканини надниркових залоз у реалізації механізму негативного зворотного зв'язку «надниркові залози — адемогіпофіз». Моніторинг вмісту кортизолу у плазмі крові хворих виявив досить високу секреторну активність адренокортикоцитів трансплантата, завдяки якій підтримувався певний рівень гормону (на тлі зниження доз замісної терапії) протягом 6 місяців (табл. 2).

Тотальна адреналектомія закономірно супроводжується посиленням адренокортикотропної функції гіпофіза, що проявляється в неконтрольованому зростанні вмісту кортикотропіну у плазмі крові. В усіх хворих перед трансплантацією проведені дослідження виявили високий рівень кортикотропіну, який в середньому перевищував відповідний показник норми у 13,5 разу (табл. 2).

Через 1 місяць після ксенотрансплантації на тлі зростання вмісту кортизолу спостерігалася зниження концентрації кортикотропіну в 2 рази, але цей показник залишався більшим за норму в 6,2 разу. Через 3 місяці нормальний рівень кортикотропіну зберігався у 14% випадків (у 5 із 36 осіб). Порівняно з попереднім терміном дослідження позитивна динаміка рівня кортикотропіну спостерігалася у 44% спостережень. Через 6 місяців індивідуальні показники були підвищеними в усіх хво-

Вміст кортизолу та кортикотропіну у плазмі крові хворих перед і після трансплантації

Гормон	Норма	Перед трансплантацією	Після трансплантації			
		n=62	1 міс. (n=42)	3 міс. (n=39)	6 міс. (n=48)	9-12 міс. (n=17)
Кортизол (нмоль/л)	383,5±16,8	111,9±23,4 p<0,001	402,6±42,5 p>0,1 p1<0,001	327,7±30,6 p>0,1 p1<0,001	241,0±40,7 p<0,01 p1>0,01	172,8±19,3 p<0,01 p1>0,05
Кортикотропін (нг/л)	56,0±4,7	758,4±82,3 p<0,001	365,4±46,1 p<0,001 p1<0,001	290,1±34,7 p<0,001 p1<0,001	592,2±39,6 p<0,001 p1>0,05	653±98,5 p<0,001 p1>0,05

Примітка: p — порівняно з нормою; p1 — порівняно з вихідним рівнем.

рих, але у 20% випадків залишалися в 1,2–3 рази нижчими, ніж у попередній термін. Тенденція до їх зростання мала місце у 53% випадків, що практично співпадало з кількістю хворих, у яких ознаки меланодермії були вираженішими (табл. 1), тобто потенційно визначався синдром Нельсона.

Через 9–12 місяців після трансплантації було обстежено 17 хворих, у яких зберігався деякий клінічний ефект (помірний астено-динамічний синдром, нормотонія, 50–75% вихідної дози замісної терапії). Їх гормональні показники практично не відрізнялися від таких перед трансплантацією (табл. 2). Крім того, у хворих, яким протягом декількох років проводили повторні ксенотрансплантації (5–6 і більше разів), не спостерігалось ознак синдрому Нельсона (відсутні меланодермія, порушення зору та розмірів турецького сідла; зберігався помірно підвищений рівень кортикотропіну). Наведені дані свідчать, що за відсутності надниркових залоз ксенотрансплантація їх тканинної культури певною мірою є чинником, що стримує ріст або виникнення кортикотропіноми, тобто уповільнює розвиток синдрому Нельсона.

Другу групу складали хворі із синдромом Нельсона, спровокованим тотальною адреналектомією з приводу тяжкої форми хвороби Іценка-Кушинга. Клінічний стан

пацієнтів і перебіг захворювання у спостереженнях №№ 1–4 були приблизно однаковими.

Так, у спостереженні №3 хвора поступила до клініки з діагнозом: постадреналектомічний гіпокортицизм, тяжка форма у стадії медикаментозної субкомпенсації. 17 років тому виявлено хворобу Іценка-Кушинга, через 1 рік було виконано тотальну адреналектомію, після якої протягом 16 років проведено 11 ксенотрансплантацій: 5 — тканинної культури надниркових залоз, потім 6 — сумісно з тканинною культурою печінки. Комбінована культура була ефективнішою за монокультуру з досить вираженим позитивним клініко-гормональним ефектом, який спостерігався протягом 9–12 місяців після кожної трансплантації. В аденгопіфізі виявлялися мікроаденоми, але не спостерігалось їх росту, тобто були відсутні ознаки прогресування синдрому Нельсона. Аналогічні результати отримано і в інших трьох хворих цієї групи. Результати моніторингу вмісту кортизолу у плазмі крові хворих наведено у таблиці 3.

Вміст кортикотропіну у цих хворих значно знижувався вже через 1 міс. після комбінованої ксенотрансплантації (від 1,4 до 2,7–3,5 разу), і це зниження утримувалося до 12 міс. (майже у 4 рази нижчим, ніж перед лікуванням).

Ще два спостереження з цієї групи (№№ 5 і 6) дещо

Таблиця 3

Вміст кортикотропіну (нг/л) у плазмі крові хворих із синдромом Нельсона перед і після сумісної ксенотрансплантації

№ спостереження	Перед трансплантацією	Після трансплантації			
		1 міс.	3 міс.	6 міс.	9-12 міс.
1	>1750	1250	620	450	410
2	>1750	660	610	405	420
3	>1750	440	420	320	470
4	>1750	650	810	750	450
5	>1800	470	450	420	440
6	>1750	620	410	220	310
M±m	1758,3±8,3	681,6±119,9	553,2±6,3	427,5±72,9	416,6±23,0

відрізнялися за перебігом хвороби Нельсона від попередніх, оскільки хворі потрапили до клініки вже після видалення кортикотропіноми. В анамнезі цих хворих — проведення двобічної адреналектомії з приводу хвороби Іценка-Кушинга. Через 1,5 року по операції за клінічними і гормональними показниками, а також МРТ головного мозку діагностовано пухлину гіпофіза діаметром понад 10 мм, що

свідчить про наявність синдрому Нельсона. Хворим проведено трансфеноїдальне видалення кортикотропіноми. Впродовж трьох місяців по операції вміст кортикотропіну у плазмі крові дорівнював 150–200 нг/л, через 4 місяці ($412,8 \pm 24,6$ нг/л) почав поступово підвищуватись і через 18 місяців досягав передопераційного. Повторне МРТ виявило рецидив кортикотропіноми (діаметром до 10 мм). Після повторного видалення пухлини спостерігалось і повторення клінічного перебігу захворювання, а рівень кортикотропіну перевищував 1800 нг/л. Подальше нейрохірургічне лікування було визнано недоцільним. Хворим проведено сумісну ксенотрансплантацію тканинних культур надниркової залози та печінки. Через 1 міс. відбулося значне зниження рівня кортикотропіну у крові (табл. 3) і поліпшення клініко-лабораторних показників на тлі значного зниження дози замісної терапії. Так, якщо перед трансплантацією хворі отримували 35 мг гідрокортизону на добу, то через 1 місяць — 20 мг, а через 3 місяці — 10 мг. Через 3 місяці відновилася працездатність.

Отже, наведені дані свідчать, що сумісну ксенотрансплантацію тканин культур надниркових залоз і печінки можна розглядати як новий метод у комплексному лікуванні синдрому Нельсона або попередженні його виникнення.

Сенс сумісного застосування культур полягає в тому, що одна з них є «основним» (надниркова залоза), а друга — «допоміжним» (печінка) ксенотрансплантатом. Останній виконує функцію імунодепресанта.

За гіпокортицизму різної етіології трансплантована культура надниркових залоз здатна певний час забезпечувати потребу організму в глюкокортикоїдах, значно знижувати обсяг екзогенної замісної терапії. Сцинтиграфія з 19-йодохолестерином- ^{131}I , який має вибірку адренотропність, показала значне його накопичення у зоні трансплантата, що є свідченням функціонування адреноцитів [19].

Неонатальні гепатоцити завдяки своїй високій імуногенності забезпечують певне посилення функціональної активності трансплантованих адреноцитів і пролонгують їх життєздатність *in vivo*. Крім того, гепатоцити виділяють певну кількість вуглеводів, які можуть бути додатковим енергетичним субстратом для клітин ксенотрансплантата.

Синдром Нельсона характеризується не лише наявністю АКТГ-продукуючих аденом (кортикотропіном), а й їх постійним новоутворенням і подальшим ростом, що провокує у хворих із хронічною наднирковою недостатністю постійний дуже високий рівень кортикотропіну у крові. Крім того, відбувається вихід пухлини за нормальні анатомічні межі та порушення фізіологічних показників, у тому числі кровопостачання, а ураження судин є джерелом геморагій, гіпофізарної апоплексії.

Кортикотропоцити в аденогіпофізі розташовано переважно дифузно, але визначається тенденція до їх згущення поблизу проміжної долі, а поодинокі визначаються і в останній. На висоті розвитку гіперкортикоїдного стану гіпертрофовані кортикотропоцити трансформуються у так звані «клітини адрেনалектомії», в яких ще сильніше активується синтез і виведення адреналекторного гормону. Після нейрохірургічних операцій із видалення аденоми розвиваються рецидиви, а після гіпофізектомії виникає пангіпопітуїтаризм, що веде до повної інвалідазації хворих.

Після сумісної ксенотрансплантації тканинних культур надниркових залоз і печінки у хворих із синдромом Нельсона спостерігається значне поліпшення фізіологічного стану, досить стабільне зниження вмісту кортикотропіну у крові (тобто не розвивається рецидив кортикотропіноми), що робить досить перспективним застосування цього методу у комплексному лікуванні хворих і попередженні виникнення синдрому Нельсона. Повторні ксенотрансплантації за своєю ефективністю не поступаються попереднім.

ВИСНОВКИ

1. Сумісну трансплантацію тканинних культур надниркових залоз і печінки новонароджених поросят можна застосовувати як новий метод у комплексному лікуванні синдрому Нельсона. Після сумісної ксенотрансплантації у хворих спостерігається вірогідне зниження вмісту кортикотропіну у плазмі крові (більше, ніж у 4 рази) протягом 12–15 місяців.

2. Показано високу ефективність повторних сумісних ксенотрансплантацій, а також їх протекторну дію щодо новоутворення мікроаденом аденогіпофіза.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гук О.М., Возняк О.М., Позюк В.О та ін. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та клінічні прояви хвороби Іценка-Кушинга // Наук. вісник націон. мед. університету ім. О.О. Богомольця. — 2009. — №1. — С.128–131.
2. Newell-Price J., Bertagna X., Grossman A.B., Nieman L.K. Cushing's syndrome // *Lancet*. — 2006. — Vol.367. — P. 1605–1617.
3. Munir A., Newer-Price J. Nelson's syndrome // *Arguivos Brasil Endocrinol. Metabolog.* — 2007. — Vol.51, №8. — P. 71–79.
4. Thompson S.K., Hayman A.V., Ludlam W.H., Deveney C.W., et al. Improved quality of life after bilateral laparoscopic adrenalectomy for Cushing's disease: a 10-year experience // *Ann. Surg.* — 2007. — Vol.245. — P. 790–794.
5. Nelson D.H., Meakin J.W., Dealy J.B.Jr., Matson D.D., et al. ACTH-producing tumor of the pituitary gland // *N. Engl. J. Med.* — 1958. — Vol.259. — P. 161–164.
6. Kemink S.A., Grotenhuis J.A., De Vries J., Pieters G.F., et al. Management of Nelson's syndrome: observations in fifteen patients // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2001. — Vol.54. — P. 45–52.

7. Assie G., Bahurel H., Bertherat J., Kujas M., et al. The Nelson's syndrome revisited // *Pituitary*. — 2004. — Vol.7. — P. 209–215.
8. Assie G., Bahurel H., Coste J., Silvera S., et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's Disease: A reappraisal of Nelson's Syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol.92. — P. 172–179.
9. Jenkins P.J., Trainer P.J., Plowman P.N., Shand W.S., et al. The long-term outcome after adrenalectomy and prophylactic pituitary radiotherapy in adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol.80. — P. 165–171.
10. Ludecke D.K., Breustedt H.J., Bramswig J., Kobberling J., Saeger W. Evaluation of surgically treated Nelson's syndrome // *Acta Neurochir. (Wien)*. — 1982. — Vol.65. — P. 3–13.
11. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика и лечение // Москва, 2007. — С.268.
12. Mauermann W.J., Sheehan J.P., Chernavsky D.R., Laws E.R., et al. Gamma Knife surgery for adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary adenomas after bilateral adrenalectomy // *J. Neurosurg.* — 2007. — Vol.106. — P. 988–993.
13. Ларін О.С., Січинава Р.М., Сидоренко Л.М., Шептуха С.А. Динаміка рівня 17-ОКС та 11-ОКС у реципієнтів з хворобою Іценка-Кушинга під впливом ксенотрансплантата органної культури надниркових залоз новонароджених поросят // *Трансплантологія*. — 2004. — Т.7. — №3. — С. 301–303.
14. Січинава Р.М. Лікування постадреналектомічного гіпокортицизму методом трансплантації органної культури надниркових залоз // Автореферат кандидатської дисертації. — 2003. — С. 18.
15. Riordan S.M., Willians R. Transplantation of primary and reversibly immortalized human liver cells and other gene therapies a cute liver failure and decompensated chronic liver disease // *World J. gastroenterol.* — 2003. — №5. — P. 636–642.
16. Турчин І. С., Ларін О. С., Дроздович І. І., Сидоренко Л. М., Січинава Р. М. та ін. Застосування комбінованих органних культур ендокринних залоз для лікування ендокринопатій: досягнення та перспективи // *Трансплантологія*. — 2007. — Т.9. — №1. — С. 293–295.
17. Галузевий стандарт України ГСТУ 42.4–06–2003 «Органна культура надниркової залози новонароджених поросят. Критерії визначення якості та методика одержання».
18. UA №81884, патент на винахід «Комплексний біотрансплантат, спосіб одержання біотрансплантата для лікування цукрового діабету та спосіб лікування цукрового діабету», автори Турчин І.С., Ларін О.С., Дроздович І.І. та інші, публ.11.02.2008, Бюл. №3.
19. Турчин І. С., Ларін О. С., Дроздович І. І., Сидоренко Л. М. Нові методи лікування ендокринопатій та їх ускладнень // *Трансплантологія*. — 2004. — Т.7. — №3. — С. 367–369.

РЕЗЮМЕ

Лечение синдрома Нельсона методом ксенотрансплантации тканевых культур надпочечных желез и печени

А.С. Ларин, Р.М. Сичинава, И.С. Турчин, И.И. Дроздович, Л.М. Сидоренко, М.А. Коваленко, Е.Я. Гирявенко, И.О. Ковальская

Представлены данные относительно лечения синдрома Нельсона методом совместной ксенотрансплантации тканевых культур надпочечных желез и печени новорожденных поросят. После совместной ксенотрансплантации у всех пациентов уровень кортикотропина в крови оставался сниженным в течение 9-15 месяцев. Признаки гиперпигментации слабо выражены. Повторные ксенотрансплантации обладают протекторным действием относительно новообразования и роста кортикотропином, провоцирующих развитие синдрома Нельсона.

Ключевые слова: синдром Нельсона, гипокортицизм, совместная ксенотрансплантация, тканевая культура, надпочечная железа, печень.

SUMMARY

The treatment of Nelson's syndrome by the method of xenotransplantation of adrenal glands and liver
O. Larin, R. Sichinava, I. Turchin, I. Drozdovich, L. Sidorenko, M. Kovalenko, E. Giryavenko, I. Kovalska

The data about the treatment of Nelson's syndrome with combined xenotransplantation of tissue cultures of adrenals and liver of new born piglets are represented. After simultaneous xenotransplantation plasma ACTH levels of all patients were the long-term decreased (during 9-15 months). The signs of hyperpigmentation decreased in all of them. The repeated xenotransplantations can prevent the new formation and growth of corticotroph tumors that provoke Nelson's syndrome.

Key words: Nelson's syndrome, hypocorticism, combined xenotransplantation, tissue culture, adrenal gland, liver.

Дата надходження до редакції 15.04.2010 р.