

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 гіперпигментацією 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 адреналектоти трансплантації 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 адреналектотів 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 складала пацієнти із синдромом Нельсона (6 осіб), який було діагностовано після двобічної адреналектомії, перед і після сумісної ксенотрансплантації тканинних культур надниркових залоз і печінки.

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

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-адинамічний 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.

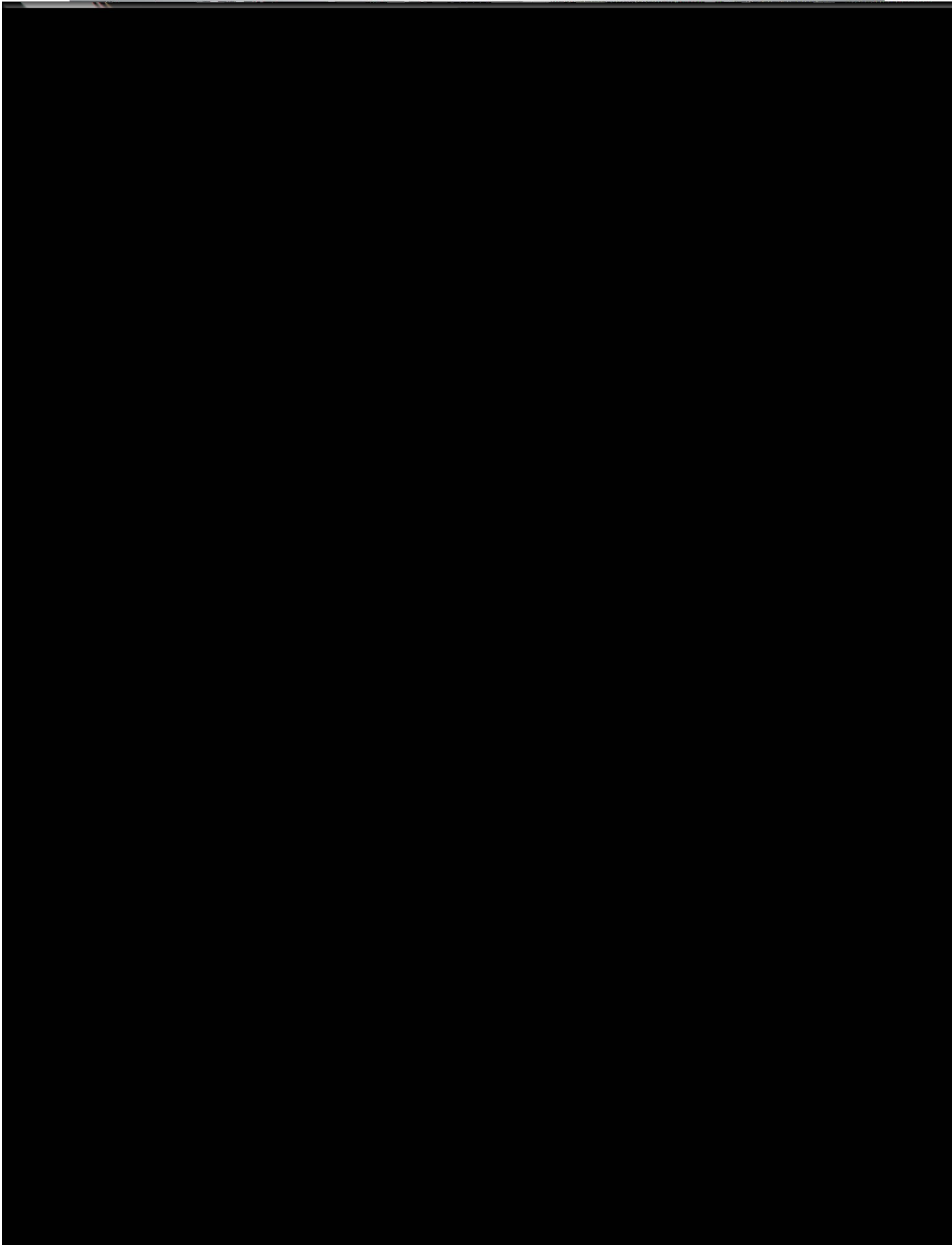
Другу групу складали хворі із синдромом Нельсона, спровокованим тотальною адреналектомією з приводу тяжкої форми хвороби Іценко-Кушинга. Клінічний стан

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 Іценко-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 аденогіпофізі 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) пока-



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., Шентуха 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.