

СИЛИНА ОКСАНА ВИКТОРОВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГОРМОНА РОСТА
ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Цирульникова Ольга Мартеновна

Официальные оппоненты:

Герасимова Ольга Анатольевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник группы трансплантологии отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Коробка Вячеслав Леонидович – доктор медицинских наук, главный врач Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница»

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» июня 2024 г. в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России и на сайте <http://www.transpl.ru>

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 года

Ученый секретарь

Диссертационного совета ДСТИО 001.21

Кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения пациентов как взрослого, так и детского возраста с терминальной стадией заболеваний печени, а также нерезектабельными опухолями печени, фульминантной печеночной недостаточностью и рядом наследственных болезней обмена веществ [Kamath, V. M. 2010; Pham, Y. H., 2018; Thuluvath P. J., 2010]. С учетом распространения методов ранней диагностики врожденных заболеваний, потребность в трансплантации печени детям растет. Благодаря совершенствованию тактики подготовки детей-реципиентов к трансплантации, хирургических техник, консервативной терапии и возможностей лабораторно-инструментального обследования, результаты педиатрической трансплантации печени улучшаются, и показатели выживаемости достигают 80-90% по данным разных авторов.

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России программа трансплантации печени детям является ведущей в мире по числу трансплантаций, выполненных в одном центре, в год, а результаты сопоставимы с мировыми: средняя годовичная выживаемость составляет 93%, а 3х-летняя – до 90% [Gautier S., 2021; Monakhov A., 2021].

Таким образом, в связи с прогрессивным ростом числа трансплантаций и улучшением их результатов, внимание уделяется не только хирургическому и медикаментозному аспектам лечения, но и качеству жизни пациентов, их физическому развитию, а также поиску возможностей ранней диагностики осложнений развития осложнений, в частности дисфункции трансплантата, с применением минимально инвазивных методов.

Большой интерес представляет изучение нейрогуморальной регуляции роста и веса детей реципиентов, а также функции трансплантата печени – в первую очередь эффектов гормона роста, как на антропометрические показатели пациентов, так и на функциональность и иммунологическую активность клеток печени. Проведенные исследования, в частности в НМИЦ ТИО им. Шумакова, указывают на наличие корреляции между уровнем гормона роста и антропометрическими показателями детей-реципиентов печени с разной степенью тяжести печеночной недостаточности, а также функцией трансплантата печени у детей и их выживаемостью.

Таким образом, определение роли гормона роста в нейрогуморальной регуляции физического развития и функции трансплантата печени, а также его прогностической значимости позволит персонализировать подходы к терапии детей-реципиентов печени в послеоперационном периоде и избежать применения инвазивных методов диагностики в целях дальнейшего улучшения результатов педиатрической трансплантации печени и повышения качества жизни реципиентов.

Цель исследования

Улучшить результаты педиатрической трансплантации печени путем изучения и научного обоснования роли гормона роста у детей-реципиентов печени.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать антропометрические показатели детей с терминальной стадией заболеваний печени и их связь с тяжестью печеночной недостаточности.
2. Оценить уровень гормона роста в крови детей с заболеваниями печени в терминальной стадии и провести сравнительный анализ этого показателя с содержанием гормона роста у здоровых детей того же возраста.
3. Охарактеризовать антропометрические показатели детей-реципиентов печени и их изменение после трансплантации.
4. Оценить изменение концентрации гормона роста в крови детей после трансплантации печени в ранние (1 месяц) и поздние (1 год) сроки после операции.
5. Проанализировать связь содержания и динамики гормона роста в крови детей-реципиентов печени с клиническими результатами трансплантации печени.
6. Определить прогностическую эффективность гормона роста при трансплантации печени детям.

Научная новизна

- Новыми являются данные о взаимосвязи и соотношении показателей физического развития, уровня гормона роста и тяжести печеночной недостаточности у детей до трансплантации печени и динамике этих показателей у реципиентов в ранние и отдаленные сроки после трансплантации.
- Впервые проведены клиничко-лабораторные сопоставления и охарактеризованы связи динамики уровня гормона роста в крови детей-реципиентов печени с особенностями течения посттрансплантационного периода.
- Впервые установлено прогностическое значение показателя концентрации гормона роста в крови у детей-реципиентов печени и рассчитана диагностически значимая пороговая концентрация гормона.
- Новым является доказанное заключение о девятикратной величине риска не пережить первый год после трансплантации у детей с уровнем гормона роста, превышающим пороговое значение к концу первого месяца после трансплантации.

Теоретическая и практическая значимость

Обнаруженные и охарактеризованные в настоящей работе закономерности соотношения уровня гормона роста, антропометрических показателей и тяжести печеночной недостаточности у детей с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы, а также данные об изменении этих параметров после трансплантации отражают ключевую роль печени в нейрогуморальной регуляции физического развития и являются обоснованием позитивного эффекта трансплантации печени на эти показатели за счет функционирования гепатоцитов трансплантата и восстановления гормональной регуляции роста реципиентов.

Практическое значение имеют данные о предиктивной роли уровня гормона роста в крови после трансплантации; о величине прогностически значимого порогового значения этого показателя в отношении отдаленного прогноза.

Методология и методы исследования

Обследование пациентов, как до, так и после трансплантации печени, проводилось по протоколу, утвержденному в ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова Минздрава России, в который входят: сбор и анализ анамнестических данных, физикальный осмотр, лабораторные исследования (биохимический анализ крови, определение уровня альфафетопротеина в сыворотке крови, общий анализ крови, определение характеристик свертывающей системы крови, кислотно-щелочное равновесие, газовый и электролитный состав крови, определение группы крови и резус-фактора, маркеров вирусных гепатитов В, С, ВИЧ, а также цитомегаловируса и вируса Эпштейна-Барр методом ПЦР, реакция Вассермана, HLA-типирование с определением антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов, перекрестная лимфоцитотоксическая проба с клетками крови донора, бактериологический посев биологических сред; для пациентов с АВО-несовместимым донором – определение титров естественных и иммунных антигрупповых антител), инструментальная диагностика (ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, фиброэзофагогастродуоденоскопия, электро- и эхо-кардиография, компьютерная томография головного мозга, органов грудной клетки и органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением), а также консультации специалистов по показаниям (невролог, оториноларинголог, кардиолог и др).

Для определения уровня гормона роста в крови применялся метод иммуноферментного анализа. Обобщение результатов проведено с использованием методов статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для детей с терминальной печеночной недостаточностью в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы характерны задержка роста и дефицит массы тела, которые сопровождаются значительным повышением уровня гормона роста в крови.
2. Степень нарушения физического развития детей с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы прямо связана с тяжестью печеночной недостаточности.
3. Трансплантация печени детям с терминальной печеночной недостаточностью сопровождается нормализацией уровня гормона роста в крови детей-реципиентов и приводит к улучшению антропометрических показателей до уровня здоровых детей.
4. Величина уровня гормона роста в крови детей через месяц после трансплантации печени является прогностическим индикатором отдаленного результата трансплантации (через год после операции).

Степень достоверности и апробация результатов

О достоверности представленных данных свидетельствует репрезентативный объем исследований, проведенный с использованием современных методов исследования и статистической обработки данных.

Апробация работы состоялась 14 февраля 2024 года на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования в практическую работу

Результаты исследования используются в педиатрическом и хирургическом отделении №2 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор принимал участие в определении темы и постановке задач исследования, провел обзор литературы, как отечественной, так и зарубежной. Автором лично сформирована база данных, проведена статистическая обработка с последующим анализом результатов; сформулированы выводы и практические рекомендации по результатам исследования.

Публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликовано 6 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук (6 статей в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science).

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием характеристик пациентов и использованных методов исследования, двух глав с результатами собственного исследования, 6-ти выводов, практических рекомендаций и перечня использованной литературы, который включает 149 источников, из них 16 отечественных и 133 зарубежных. Работа изложена на 100 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 рисунками, 2 формулами и 10 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

С мая 2008 года (начало программы трансплантации печени детям в ФГБУ «НМИЦ ТИО им ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ) по май 2023 года выполнено 1204 трансплантации печени пациентам детского возраста: 1059 трансплантаций от живого родственного донора (88%), в том числе 17 симультанных трансплантаций фрагмента печени и почки и 1 – фрагмента печени и тонкой кишки; и 145 трансплантаций от посмертного донора (12%), в том числе 9 симультанных трансплантаций печени (либо ее фрагмента) и почки, а также 1 симультанная трансплантация печени и поджелудочной железы и 1 – печени и легких.

В описанное нами исследование были включены 104 ребенка, из которых 43 мальчика и 61 девочка, в возрасте до 5-ти лет (средний возраст $1\pm 1,1$ (медиана 0,67) лет) с терминальной стадией различных заболеваний печени (оценка по шкале PELD: $16,9\pm 8,5$ баллов). В структуру заболеваний входили: атрезия желчевыводящих путей (АЖВП, $n=63$), гипоплазия желчевыводящих путей (ГЖВП, $n=10$), прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВХ, $n=10$), синдром Алажилия ($n=7$), болезнь и синдром Кароли ($n=5$), а также остальные ($n=9$), число которых не превышало 3х случаев: дефицит альфа-1 антитрипсина, в том числе фульминантная форма, синдром Криглера-Найяра, тирозинемия, болезнь Гирке, синдром Бадда-Киари, гепатобластома, аномалия развития воротной вены. Средний вес на момент проведения трансплантации составил $8\pm 2,3$ (медиана 7) кг, рост – $71,3\pm 8,3$ (медиана 71) см.

Группу сравнения составили 16 практически здоровых детей (7 девочек и 9 мальчиков) в возрасте от 3 до 25 (медиана 12) месяцев, обследованных после лечения дисбактериоза кишечника. Антропометрические показатели детей из группы сравнения (вес и рост) входили в 25 – 75 перцентили, что соответствует средним популяционным значениям.

Обследование пациентов проводилось по утвержденному в ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова Минздрава России протоколу и включало:

- Прием врача-педиатра со сбором и анализ анамнестических данных и физикальный осмотр
- Лабораторное обследование (общий, биохимический анализы крови, коагулограмма, кислотно-щелочное состояние, газовый и электролитный состав крови, общий анализ мочи, бактериологические исследования биологических сред, маркеры вирусных гепатитов В и С, выявление цитомегаловируса в крови методом ПЦР; в случае трансплантации фрагмента печени от донора, несовместимого с реципиентом по группе крови системы АВО – определение титров естественных и иммунных антигрупповых антител; до трансплантации – определение группы крови, резус-фактора, антитела к ВИЧ, реакция Вассермана; дополнительно после трансплантации – определение концентрации иммуносупрессивных препаратов в крови и выявление вируса Эпштейна-Барр в крови методом ПЦР)
- Инструментальные исследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электро- и эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки всем пациентам до и после трансплантации; фиброэзофагогастроскопия, рентгенография брюшной полости, компьютерная томография головного мозга, грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, ультразвуковое исследование почек – всем пациентам до трансплантации, после трансплантации – по показаниям

- Консультации специалистов: невролог, кардиолог, оториноларинголог и др. по показаниям

На этапе подготовки к трансплантации печени проводилось подтверждение ранее установленного диагноза, терапия имеющихся отклонений и профилактика развития осложнений, а также исключение противопоказаний к трансплантации.

По результатам обследования назначалась комплексная терапия (профилактическая антибактериальная, противогрибковая, заместительная трансфузионная (по показаниям трансфузии растворов альбумина, свежезамороженной плазмы, эритроцитарной взвеси, тромбоконцентрата), диуретическая под контролем электролитов сыворотки крови и водно-электролитного баланса, холеретическая, гастропротективная, симптоматическая; по показаниям – применение L-аргинина-L-аспартата, иммуноглобулина для внутривенного введения); а также продолжалось этиотропное и патогенетическое лечение основного заболевания.

При подготовке к трансплантации от несовместимого по системе АВО донора пациентам проводились трансфузии свежезамороженной плазмы, не содержащей антигрупповых агглютининов (группы АВ(IV), n=19), по показаниям – сеансы плазмафереза (n=4), введение препарата моноклональных антител к трансмембранному антигену CD20 (ритуксимаб, n=2) под контролем уровня антигрупповых антител. Целевым показателем уровня агглютининов, согласно протоколу, разработанному в НМИЦ ТИО, считался титр 1:8 и ниже [Цирульникова, И. Е., 2012].

Всем реципиентам, включенным в исследование, была проведена гепатэктомия с сохранением нижней полой вены с последующей имплантацией донорского фрагмента печени (левого латерального сектора печени) в ортотопическую позицию. Мониторинг характеристик кровотока проводился интраоперационно с помощью ультразвукового исследования. Реконструкция желчеотведения выполнялась после реваскуляризации трансплантата на выключенной петле тощей кишки. Фрагмент печени был получен от родственного донора в 96,1% случаев, остальные 3,9% детей до операции находились в листе ожидания органа от посмертного донора ввиду отсутствия родственных доноров. Основную часть составили АВО-идентичные трансплантации (57,7%) – группа крови донора и реципиента совпадала, 24% составили АВО-совместимые трансплантации (донором был человек с группой крови не идентичной, но совместимой с группой крови реципиента); 18,3% составили АВО-несовместимые трансплантации.

Лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии осуществлялось в течение первых 12-16 часов после успешно завершеного операционного этапа, в случае отсутствия ранних осложнений, после чего дальнейшее наблюдение, лечение и уход проводились в отделении абдоминальной хирургии и трансплантации НМИЦ ТИО.

В случае неосложненного течения раннего послеоперационного периода дети-реципиенты печени получали стандартную терапию в соответствии с протоколом ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова Минздрава России: иммуносупрессивную (индукционную – базиликсимаб + метилпреднизолон; поддерживающую – ингибиторы кальциневрина (такролимус или циклоспорин А), глюкокортикостероиды, препараты микофеноловой кислоты по показаниям); инфузионно-трансфузионную (глюкозо-солевые растворы с добавлением электролитов под контролем КЩС крови и водно-электролитных балансов; свежезамороженная плазма, растворы альбумина; заместительная трансфузия эритроцитарной взвеси по показаниям); антибактериальную – под контролем динамики клинических данных и лабораторных маркеров

инфекционно-воспалительного процесса, с коррекцией по показаниям с учетом результатов бактериологических исследований; противогрибковую (с профилактической или лечебной целью); противовирусную (с профилактической или лечебной целью); антиагрегантную, антикоагулянтную и вазодилатирующую – для профилактики или лечения тромбоза сосудов трансплантата; холеретическую; гастропротективную; симптоматическую.

Содержание гормона роста определяли в сыворотке крови, полученной из периферической крови после центрифугирования при 1,5-2,5 тысячах оборотах при комнатной температуре. Биоматериал набирали в пластиковые пробирки (BD Vacutainer, Becton Dickinson, США) с антикоагулянтами: гепарин, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), цитрат натрия. Полученный образец плазмы крови помещался в морозильную камеру при температуре -50°C , где находился до начала измерения.

Исследование уровня гормона роста проводилось с помощью иммуноферментного анализа с использованием специфического набора реагентов (DBC, Канада) в соответствии с инструкцией. Измерение оптической плотности реакционной смеси проводилось на длине волны 450 нм с помощью спектрофотометра. Диапазон определяемых концентраций – от 0,2 до 50 нг/мл. Аналитическая чувствительность метода составляла 0,2 нг/мл.

Для оценки показателей информативности теста проводили ROC (от англ. receiver operating characteristic - рабочая характеристика приемника) анализ. Площадь под кривой ROC отражает вероятность, с которой тест способен отделить одну группу пациентов от другой. В качестве нулевой гипотезы принималось, что площадь под кривой ROC не отличается от величины 0,5. Пороговый уровень биомаркера, отделяющий больных от здоровых, определяли при построении графиков зависимостей чувствительности и специфичности от концентрации биомаркера в крови [103].

Диагностическую чувствительность и специфичность теста, а также оптимальное пороговое значение биомаркера определяли в точке максимальной суммы чувствительности и специфичности.

Относительный риск, RR (relative risk), рассчитывали с помощью четырехпольной таблицы сопряженности для порогового значения концентрации маркера и оценивали 95% доверительный интервал (ДИ). Значение RR считали статистически достоверным ($p < 0,05$), если нижняя граница ДИ была выше 1. Также рассчитывали точность теста (Ac, accuracy), прогностичность положительного (PPV, positive predictive value) и отрицательного результатов (NPV, negative predictive value).

Данные выборки представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), верхние и нижние границы 95%-ого доверительного интервала для параметрических переменных, а для непараметрических переменных – медиана и интерквартильный размах с 25-го до 75-ый процентиль. Статистическую обработку полученных данных проводили методами непараметрической статистики: для сравнения независимых переменных применяли U-критерий Манна-Уитни или Краскал-Уоллиса, при сравнении зависимых выборок рассчитывали парный критерий Вилкоксона. Для оценки связи количественных и качественных порядковых признаков рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В случае вероятности ошибки ($p < 0,05$), различия засчитывались за статистически значимые.

Все расчеты и анализ данных выполняли с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel с пакетом прикладных программ для научно-технических расчетов IBM SPSS STATISTICS 20 (IBM SPSS Inc., США).

Результаты исследования

Сравнительный анализ антропометрических показателей и уровня гормона роста у детей с заболеваниями печени до трансплантации и здоровых детей

Возраст и половой состав детей-реципиентов, включенных в исследование, и детей в группе сравнения не различалась ($p = 0,78$ и $p = 0,84$, соответственно).

Средний рост пациентов, включенных в исследование, составлял $71,2 \pm 8,3$ см и был значимо ниже среднего референтного значения для здоровых детей того же возраста (по данным ВОЗ – 75 ± 6 см, $p = 0,00$). Масса тела реципиентов составляла $8 \pm 2,3$ кг и была ниже, чем у здоровых детей – $9,5 \pm 2$ кг, $p = 0,00$.

Гистограммы распределения роста и веса у детей с заболеваниями печени значительно отличаются от кривых нормального распределения на основании критериев ВОЗ и смещены в область низких значений (рисунок 1).

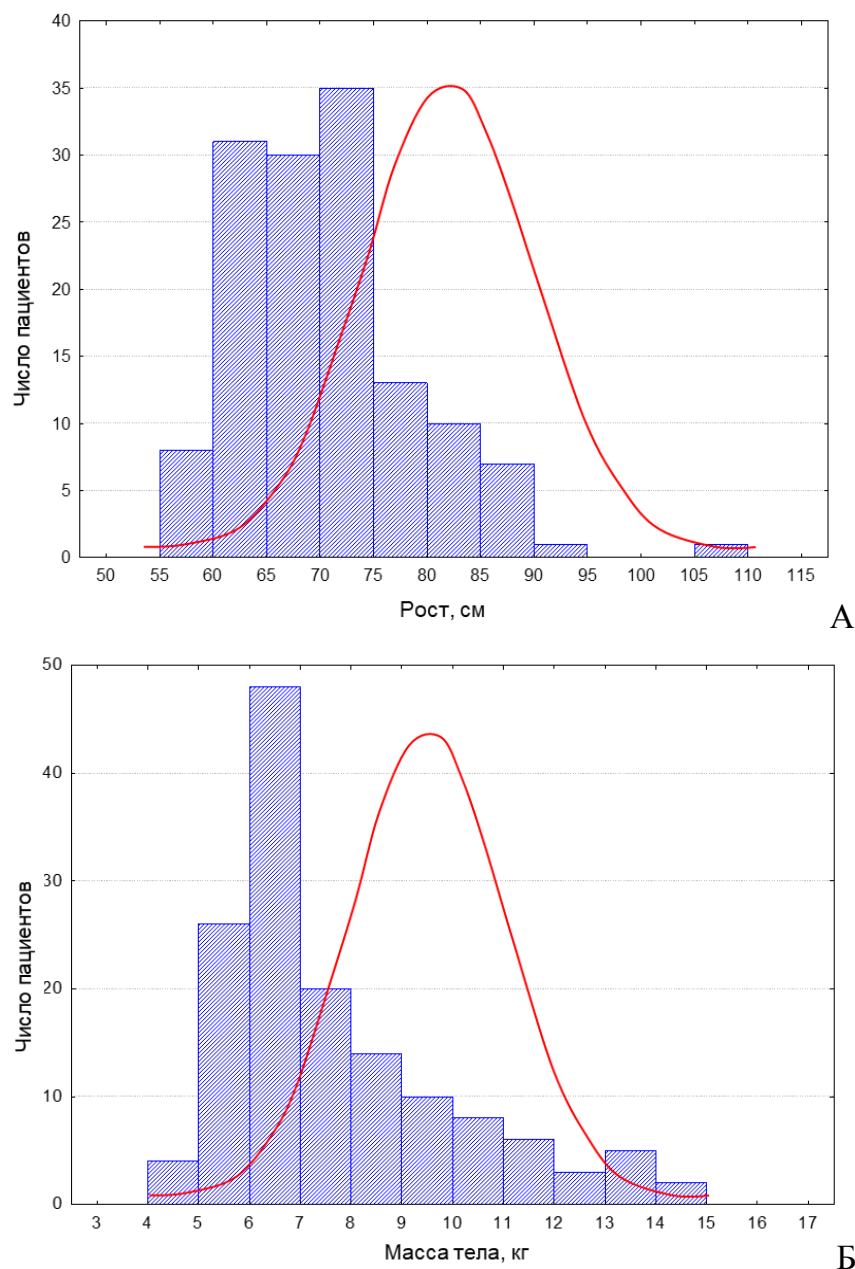


Рисунок 1 - Гистограмма распределения роста (А) и веса тела (Б) детей с заболеваниями печени в сравнении с кривой нормального распределения

У детей с заболеваниями печени выявлена значительная задержка роста и веса тела по сравнению со здоровыми детьми, что наиболее вероятно связано с тяжелым заболеванием печени и обусловлено сочетанием различных факторов, включая синдром мальабсорбции питательных веществ в кишечнике и нарушение их метаболизма на фоне печеночной недостаточности.

Анализ связи антропометрических показателей у детей с заболеваниями печени до трансплантации с тяжестью печеночной недостаточности

Проведен анализ связи роста и веса детей до трансплантации печени с тяжестью печеночной недостаточности (оценка по шкале PELD). Показатели роста и веса пациентов с терминальной стадией болезней печени перед проведением трансплантации достоверно негативно коррелируют с оценкой по шкале PELD: чем ниже был уровень массы и длины тела у пациентов, тем больше отмечалось количество баллов шкале PELD (рисунок 2).

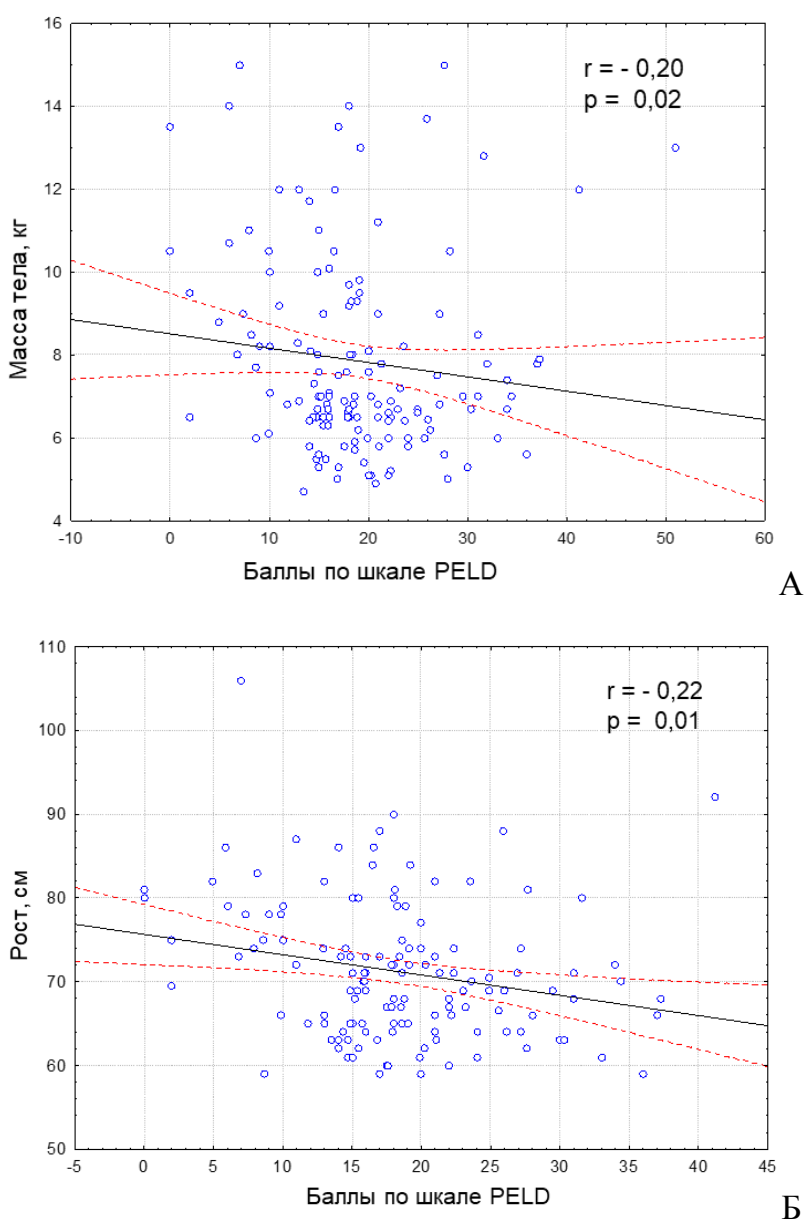


Рисунок 9 - Корреляция показателя PELD с весом (А) и ростом (Б) детей с заболеваниями печени

Таким образом, выраженность отставания в росте и массе тела у детей – потенциальных реципиентов печени зависит от тяжести заболевания печени.

Определение уровня гормона роста у детей – потенциальных реципиентов до трансплантации печени

Уровень гормона роста (ГР) в плазме крови детей с заболеваниями печени составлял 4,3 [1,6 – 7,2] нг/мл и был достоверно выше, чем у здоровых детей того же возраста — 1,2 [0,3 – 2,4] нг/мл, $p = 0,001$ (рисунок 3).

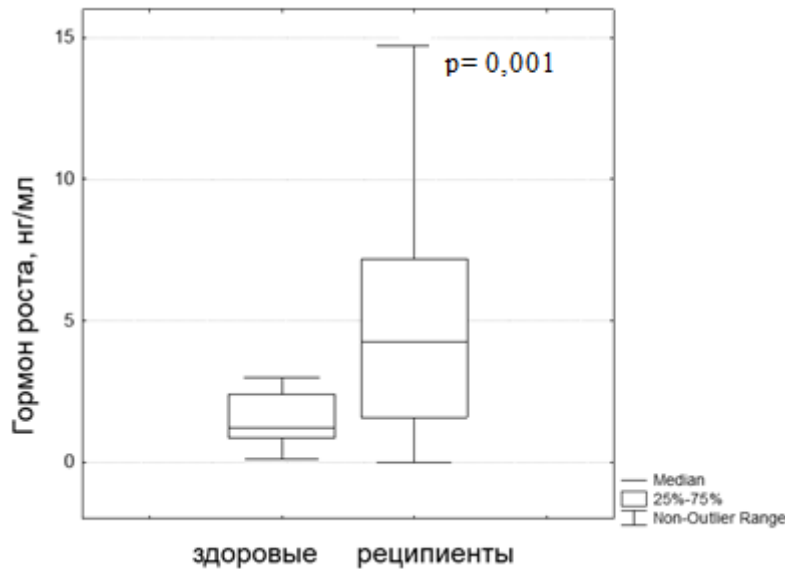
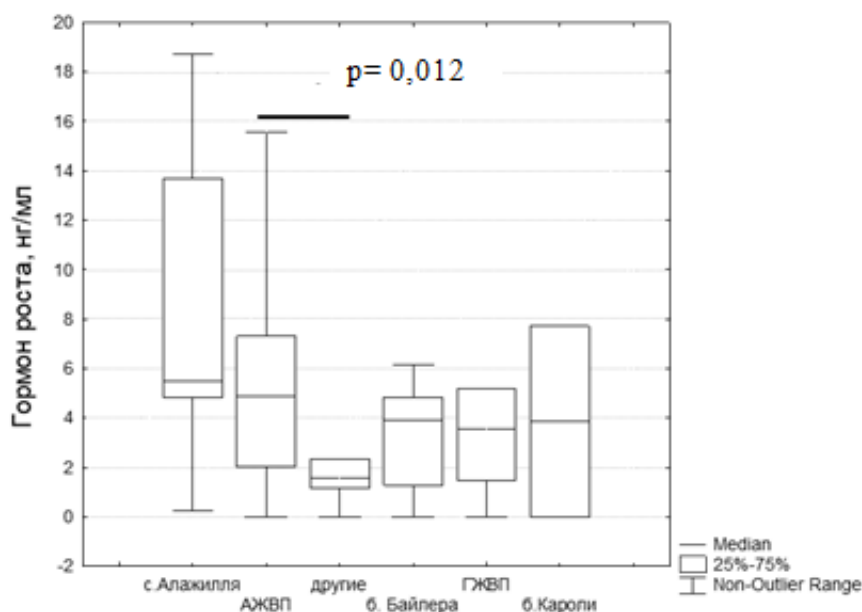


Рисунок 3 – Уровень гормона роста в крови здоровых детей и с заболеванием печени

Результат анализа показал, что несмотря на высокий уровень гормона роста в крови детей-реципиентов, у них имеется задержка роста и дефицит массы тела.

Сравнительный анализ уровней гормона роста в крови детей с различной этиологией заболевания печени с помощью критерия Крускала-Уолеса для нескольких независимых переменных не выявил статистически значимых различий в содержании гормона роста ($p = 0,16$) (рисунок 4).



*АЖВП – атрезия желчевыводящих путей, ГЖВП – гипоплазия желчевыводящих путей

Рисунок 4 – Уровень гормона роста в крови детей с различной этиологией заболевания печени, $p = 0,012$ в сравнении с уровнем у детей с атрезией желчевыводящих путей

Попарное сравнение концентрации гормона роста в группах с различным диагнозом с помощью критерия Манна-Уитни показало достоверное различие в уровне гормона роста в крови в зависимости от диагноза. Так, было выявлено, что концентрация гормона роста в крови детей с терминальной стадией болезни печени в исходе АЖПВ была достоверно выше, чем у пациентов с печеночной недостаточностью в исходе других заболеваний (болезнь Гирке, аномалия развития воротной вены, синдромы Криглера-Найяра и Бадда-Киари, гепатобластома, дефицит альфа-1 антитрипсина), $p=0,012$.

Таким образом, установлено, что, несмотря на дефицит роста и массы тела, уровень гормона роста в крови детей до трансплантации печени достоверно выше, чем у здоровых детей, антропометрические показатели которых соответствуют референтным значениям (по данным ВОЗ). Достоверно более высокий уровень ГР обнаруживается в крови детей с АЖВП.

Клиническая характеристика течения посттрансплантационного периода

Течение посттрансплантационного периода у детей-реципиентов печени различается в зависимости от индивидуальных особенностей организма, в том числе уровня развития органов и систем у детей первого года жизни, а также таких факторов как ход операции, продолжительность наркоза и искусственной вентиляции легких, возможности дыхательной реабилитации и пр. Риск развития нежелательных событий по данным литературы коррелирует с тяжестью состояния пациента до трансплантации и степенью дефицита массы тела [20].

Тактика терапии и выхаживания детей-реципиентов печени после трансплантации, в особенности у детей раннего возраста, включает как поликомпонентную консервативную терапию, так и физические методы реабилитации. Однако, несмотря на комплекс проводящихся лечебных и профилактических мероприятий, осложнения встречаются как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде, что требует динамического наблюдения за пациентами, а также диктует необходимость поиска лабораторных маркеров-предикторов для персонализации подхода к терапии.

В нашем исследовании осложнения раннего послеоперационного периода развились у 58 детей (55,8%). Структура осложнений представлена на рисунке 5.



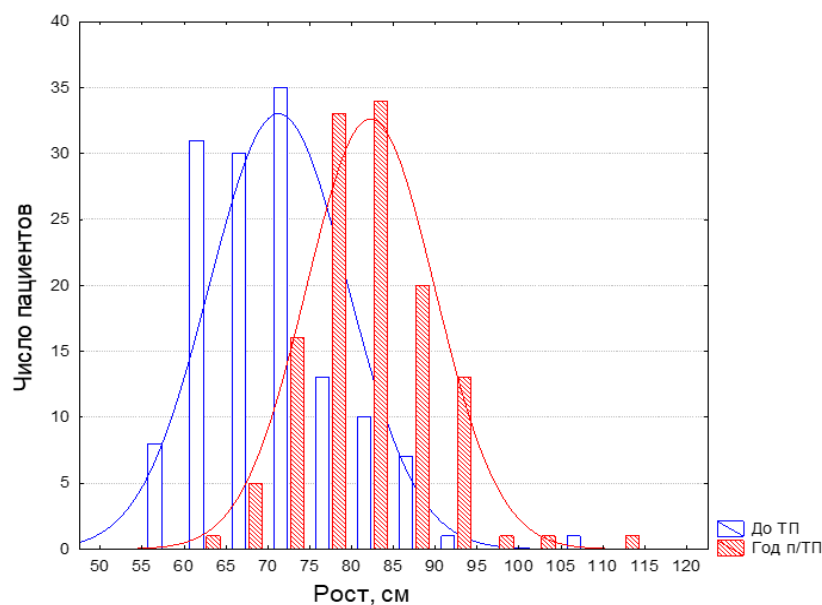
Рисунок 5 – Структура осложнений в посттрансплантационном периоде у пациентов, включенных в исследование

Срок наблюдения составил $8,9 \pm 4,5$ лет (от 0 до 14,1 лет), за весь период летальный исход зафиксирован у 22 пациентов (21,2%), у остальных пациентов функция трансплантата остается стабильной.

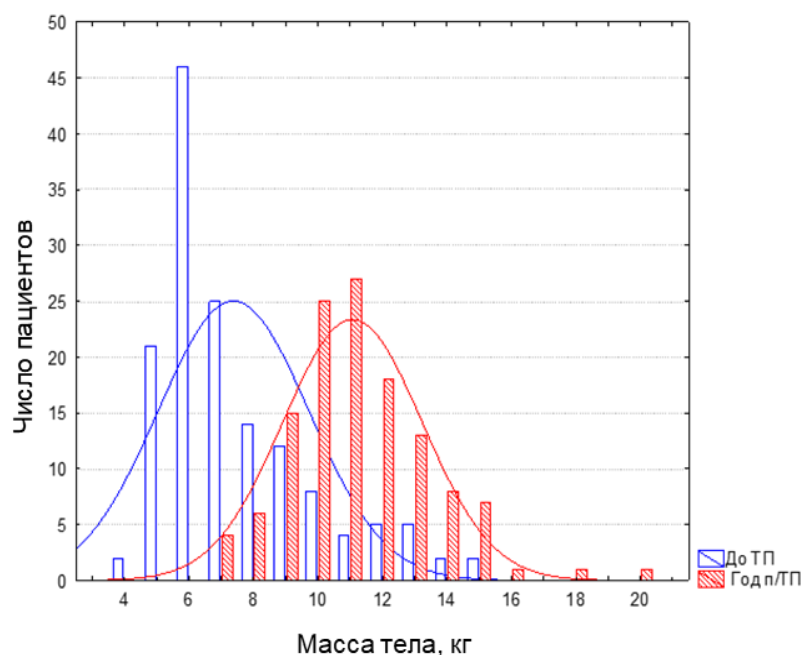
Анализ изменения антропометрических показателей детей-реципиентов печени после трансплантации

Анализ изменения антропометрических параметров детей-реципиентов проводили через год после трансплантации печени, т.к. через месяц после операции данные показатели практически не отличаются от дооперационных.

Через год после трансплантации средний рост и вес тела в обследованной группе пациентов составили $82,1 \pm 7,6$ см и $11,5 \pm 2,2$ кг, что было достоверно выше, чем до операции ($p=0,00$ для обоих показателей) и не отличалось от референтных значений для здоровых детей того же возраста (рисунок 6).



А

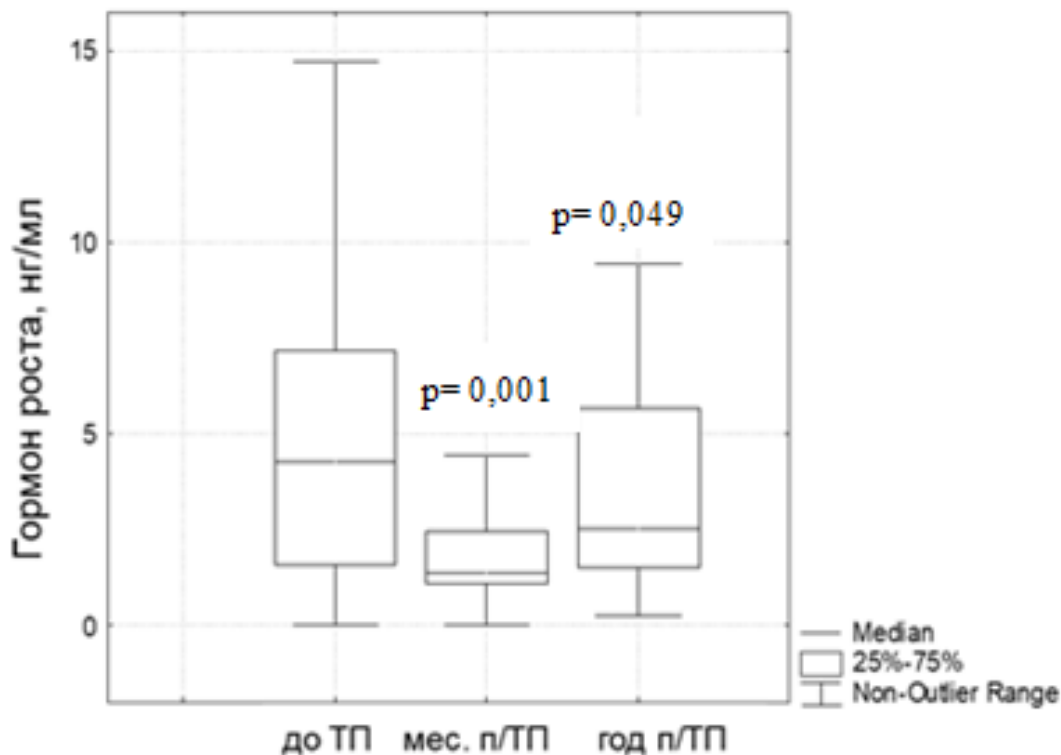


Б

Рисунок 6 – Изменение гистограммы распределения роста (А) и массы тела (Б) детей-реципиентов через год после трансплантации печени

Определение уровня гормона роста у детей-реципиентов после трансплантации печени и анализ его связи с полом и антропометрическими показателями пациентов

Для оценки влияния трансплантации печени на уровни исследуемых гормонов в раннем и более позднем посттрансплантационном периоде измеряли их концентрацию в крови реципиентов через месяц и год после операции (рисунок 7).



* ТП – трансплантация печени

Рисунок 7 - Изменение уровня гормона роста в крови детей после трансплантации печени. $p < 0,05$ в сравнении с уровнем до трансплантации

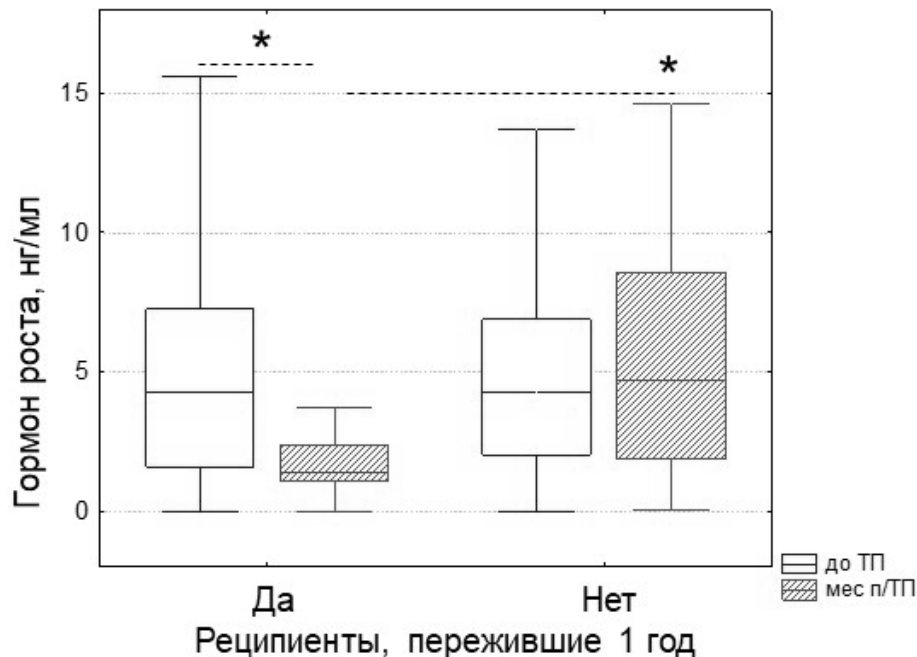
Содержание гормона роста в плазме крови реципиентов через месяц после трансплантации печени составило 1,4 (1,1-2,4) нг/мл, что было достоверно ниже, чем до операции ($p=0,001$), и не отличалось от уровня гормона у здоровых детей ($p = 0,74$). Через год после трансплантации концентрация гормона роста у реципиентов составила 2,5 (1,5-5,7) нг/мл, что также было достоверно ниже, чем до операции ($p=0,049$) и не отличалось от уровня здоровых детей ($p = 0,67$).

Приведенные результаты показали, что трансплантация печени детям с терминальной печеночной недостаточностью сопровождается нормализацией физического развития ребенка при наличии исходного отставания в росте и массе тела, и через год после трансплантации кривые распределения этих показателей у детей-реципиентов печени не отличаются от таковых у здоровых детей того же возраста.

Позитивная динамика роста и веса детей после трансплантации происходит на фоне снижения концентрации гормона роста в крови. Уровень гормона роста в крови у детей-реципиентов спустя год после трансплантации печени в среднем не отличается от такового у здоровых детей.

Сравнительный анализ уровня гормона роста у детей, переживших год после трансплантации печени

Для изучения связи ГР с клиническими результатами трансплантации печени детям проведен сравнительный анализ содержания ГР в крови у детей, переживших и не переживших год после трансплантации (рисунок 8). Содержание гормона роста в крови реципиентов до трансплантации не было связано с результатами трансплантации через год ($r = 0,03$, $p = 0,32$).



*ТП – трансплантация печени

Рисунок 8 – Уровни гормона роста до и через месяц после трансплантации печени у реципиентов, переживших и не переживших год, * – $p < 0,05$

Уровень ГР через месяц после трансплантации у переживших год реципиентов составил 1,4 [1,1 – 2,4] нг/мл и был достоверно ниже такового до операции - 4,2 [1,5 – 7,2] нг/мл, $p = 0,00$. У реципиентов, не переживших этот период, содержание ГР через месяц 5,6 [1,9 – 8,6] нг/мл практически не отличалось от такового до операции - 4,5 [2,0 – 6,9] нг/мл, $p = 0,68$, т.е. при благоприятном результате трансплантации печени имеет место достоверное снижение уровня ГР в крови, при неблагоприятном – уровень ГР не меняется. Концентрации ГР до трансплантации у переживших и не переживших год реципиентов не различались ($p = 0,78$); через месяц после трансплантации содержание ГР в крови переживших год реципиентов было достоверно ниже, чем у не переживших.

Расчет прогностической эффективности гормона роста при трансплантации печени детям

Для определения возможности использовать данные о величине концентрации ГР в крови реципиентов через месяц для прогноза результатов трансплантации печени через год проведен анализ зависимости между чувствительностью и специфичностью теста при различных концентрациях ГР в крови реципиентов (рисунок 9).

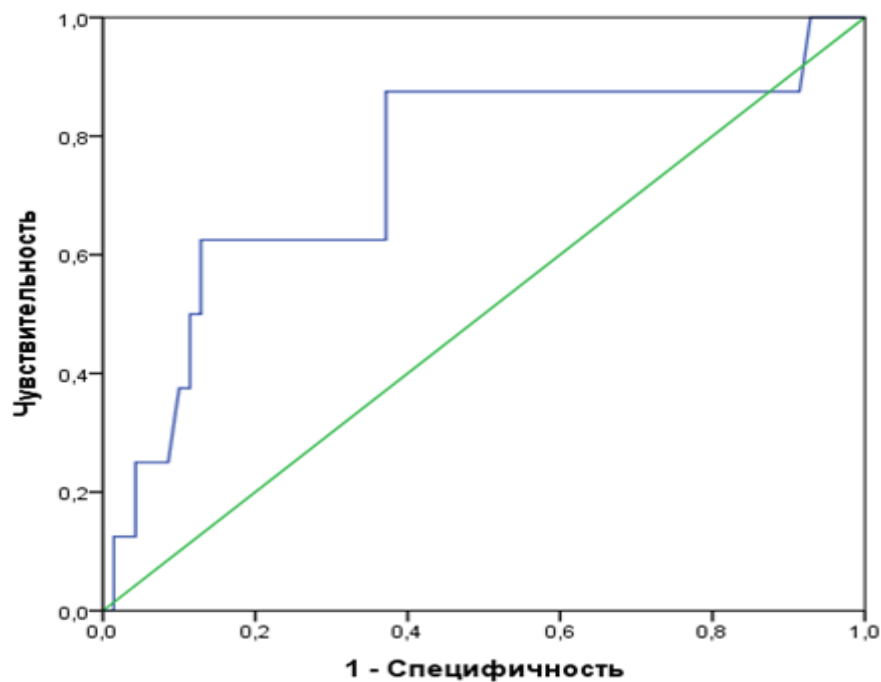


Рисунок 9 – ROC анализ концентрации гормона роста в плазме крови детей-реципиентов через месяц после трансплантации печени для оценки ее результатов, $AUC=0,74\pm 0,10$; 95% ДИ 0,54-0,95, $p < 0,05$

Анализ показал, что значение площади под кривой ROC (AUC, area under the curve) составило $0,74 \pm 0,10$ [0,54 – 0,95] и статистически достоверно отличалось от величины 0,5 ($p = 0,025$).

Для определения диагностически значимой пороговой концентрации ГР в крови был проведен анализ на основе графиков зависимости чувствительности и специфичности теста от уровня ГР у детей-реципиентов через месяц после трансплантации печени (рисунок 10).

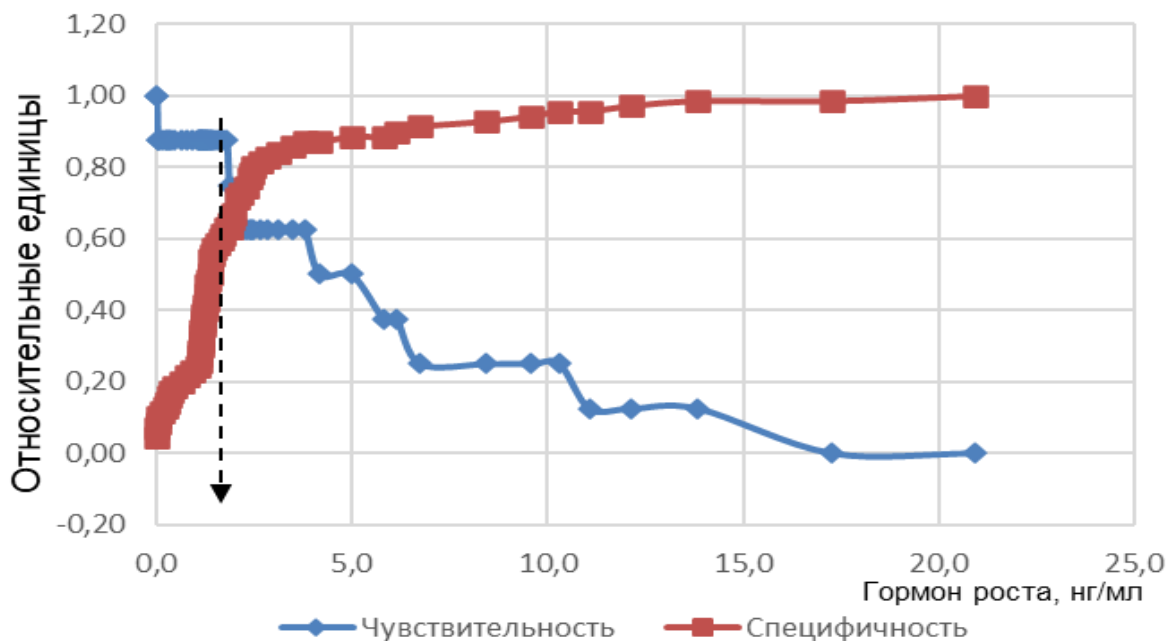


Рисунок 10 – Зависимость чувствительности и специфичности теста от уровня гормона роста в крови детей-реципиентов через месяц после трансплантации печени

Пороговое значение концентрации ГР, соответствующее максимальным значениям специфичности (0,614) и чувствительности (0,875) теста, составило 1,8 нг/мл. Полученный результат означает, что у пациентов с содержанием ГР после трансплантации ниже порогового значения вероятность пережить год после трансплантации составляет 61,4%, а при уровне ГР выше порогового вероятность не пережить этот период составляет 87,5%.

Расчет величины относительного риска (RR) показал, что при уровне ГР выше порогового относительный риск не пережить год составляет $9,06 \pm 1,04$ [ДИ 1,17 - 70,15], $p < 0,05$. Таким образом, у реципиентов с концентрацией ГР в крови через месяц после трансплантации выше 1,8 нг/мл риск не пережить год в 9 раз выше, чем у реципиентов с более низким уровнем гормона.

В таблице 1 представлены рассчитанные информативные характеристики теста.

Таблица 1 – Характеристики теста на основе определения уровня гормона роста у реципиентов через месяц после трансплантации печени для оценки ее результатов

Характеристики	Значения
Площадь AUROC, 95% ДИ	$0,74 \pm 0,10$ [0,54 – 0,95]*
Чувствительность	0,875
Специфичность	0,614
Пороговое значение ГР	1,8 нг/мл
Относительный риск, 95% ДИ	$9,06 \pm 1,04$ [1,17 - 70,15]*
Точность теста (Ac)	64%
Прогностическая значимость положительного результата (PPV)	88%
Прогностическая значимость отрицательного результата (NPV)	61%

* - $p < 0,05$

Как видно из таблицы, точность теста составила 64%, что соответствует общей доле правильных результатов. Прогностическая значимость положительного результата, отражающая вероятность не пережить год при величине концентрации ГР выше 1,8 нг/мл составляет 88%, а прогностическая значимость отрицательного результата, отражающая вероятность пережить год при значениях гормона ниже пороговых – 61%.

Результаты настоящего исследования позволили определить прогностическое значение гормона роста у детей при трансплантации печени. Установлено, что снижение уровня гормона роста в крови реципиента происходит не в равной степени у всех детей, а связано с прогнозом трансплантации.

У реципиентов через месяц после трансплантации уровень ГР достоверно снижается. Если снижения уровня ГР не происходит, у таких реципиентов риск не пережить год после трансплантации в 9 раз выше, чем у остальных реципиентов.

ВЫВОДЫ

1. У педиатрических пациентов с терминальной печеночной недостаточностью имеет место задержка роста и дефицит массы тела в сравнении с аналогичными показателями у здоровых детей того же возраста; показатели роста и веса детей достоверно отрицательно коррелируют с числом баллов по шкале PELD, отражающей тяжесть печеночной недостаточности.

2. У детей с заболеваниями печени в терминальной стадии уровень гормона роста в крови достоверно выше, чем у здоровых детей того же возраста [4,3 (1,6-7,2) и 1,2 (0,3-2,4) нг/мл соответственно, $p=0,001$]; наибольшие различия выявлены при атрезии желчевыводящих путей.

3. Рост и масса тела через год после трансплантации печени достоверно выше, чем до операции ($p=0,00$ для обоих показателей), и соответствуют референтным значениям для здоровых детей того же возраста.

4. После трансплантации печени уровень гормона роста уже через месяц в среднем достоверно ниже, чем до операции ($p=0,001$). Уровень гормона роста через год после трансплантации достоверно ниже, чем до нее ($p=0,049$), и не отличается от такового у здоровых детей того же возраста ($p=0,067$).

5. Динамика уровня гормона роста у детей-реципиентов печени связана с клиническим результатом трансплантации.

6. Величина уровня гормона роста в крови детей через месяц после трансплантации печени имеет прогностическое значение: у пациентов с уровнем гормона роста ниже рассчитанного порогового значения (1,8 нг/мл) вероятность пережить год после трансплантации в 9 раз выше, чем у пациентов с уровнем гормона роста, превышающим пороговый.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В рамках обследования пациентов при подготовке к трансплантации печени может быть показано измерение концентрации гормона роста в крови для оценки его динамики после трансплантации.

2. Всем детям раннего возраста через месяц после трансплантации печени целесообразно определение уровня гормона роста в крови для прогнозирования отдаленных клинических результатов трансплантации.

3. Рекомендуется исследование уровня гормона роста и ИФР-1 в крови детей-реципиентов печени через год после трансплантации для оценки функции трансплантата, нормализации соотношения ИФР-1/гормон роста и антропометрических показателей у детей.

**СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта / С. В. Готье, О. М. Цирульникова, Я. Г. Мойсюк, Д. Г. Ахаладзе, И. Е. Цирульникова, О. В. Силина, Х. М. Хизроев, А. Р. Монахов, Е. В. Чеклецова, В. А. Пец, В. Н. Попцов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 54–62.

2. Лечение стриктур билиодигестивного анастомоза после трансплантации левого латерального сектора печени / А. Р. Монахов, Б. Л. Миронков, М. А. Восканов, С. В. Мещеряков, Э. Т. Азоев, К. О. Семаш, Т. А. Джанбеков, О. В. Силина, С. В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 18–25.

3. Особенности нервно-психического развития детей с билиарной атрезией после трансплантации печени / А. В. Сыркина, И. Е. Пашкова, А. Р. Монахов, О. В. Силина, Е. В. Чеклецова, С. Ю. Олешкевич, И. Б. Комарова, О. М. Цирульникова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 66–72.

4. Анализ отношения шансов задержки развития у детей с билиарной атрезией через 12 месяцев после трансплантации печени / А. В. Сыркина, О. М. Цирульникова, И. Е. Пашкова, О. В. Силина, Е. В. Чеклецова, С. Ю. Олешкевич // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 8–12.

5. Роль герпесвирусов и пневмоцист в инфекционных осложнениях у детей при трансплантации печени / Н. Л. Пульнова, Т. Н. Рыбалкина, Н. В. Каражас, Р. Е. Бошьян, М. Н. Корниенко, О. Ф. Кабикова, Н. И. Габриэлян, И. Е. Пашкова, О. В. Силина // Детские инфекции. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 21–26.

6. Прогностическая значимость гормона роста при трансплантации печени детям раннего возраста / Р. М. Курабекова, О. В. Силина, О. М. Цирульникова, И. Е. Пашкова, О. Е. Гичкун, Г. А. Олефиренко, С. Ю. Олешкевич, А. Р. Монахов, О. П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 140–147.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

PELD (англ., Pediatric end-stage liver disease) – детское терминальное заболевание печени

АЖВП – атрезия желчевыводящих путей

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГЖВП – гипоплазия желчевыводящих путей

ГР – гормон роста

НМИЦ ТИО – Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста - 1

ПСВХ – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТП – трансплантация печени

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ФГБУ – Федеральное государственное бюджетное учреждение

ДИ – доверительный интервал

SD (англ., Standart deviation) – стандартное отклонение

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

AUC (англ., area under curve) – площадь под кривой

КЩС – кислотно-щелочное состояние

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ROC (от англ., receiver operating characteristics) – рабочая характеристика приемника

RR (англ., relative risk) – относительный риск

Ac (англ., accuracy) – точность

PPV (англ., positive predictive value) – прогностичность положительного результата

NPV (англ., negative predictive value) – прогностичность отрицательного результата

AUROC (англ., area under receiver operating characteristics) – область под рабочей характеристикой приемника