

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И.ШУМАКОВА»

На правах рукописи

Силина Оксана Викторовна

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

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинский наук
Цирульникова Ольга Мартеновна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ГОРМОН РОСТА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ (обзор литературы).....	12
1.1. Трансплантация печени – радикальный метод лечения пациентов с терминальной стадией болезни печени	12
<i>История развития трансплантации печени детям</i>	<i>12</i>
<i>Современное состояние трансплантации печени детям</i>	<i>14</i>
1.2. Показания к трансплантации печени у детей.....	18
<i>Холестатические болезни.....</i>	<i>20</i>
<i>Метаболические болезни.....</i>	<i>22</i>
<i>Другие болезни печени</i>	<i>24</i>
1.3. Физическое развитие детей-реципиентов печени.....	26
<i>Дети с терминальной стадией болезней печени.....</i>	<i>26</i>
<i>Дети-реципиенты печени после трансплантации.....</i>	<i>27</i>
<i>Факторы, влияющие на результат трансплантации печени</i>	<i>29</i>
1.4. Роль гормона роста при трансплантации печени детям.....	32
<i>Физиология гормона роста.....</i>	<i>32</i>
<i>Регуляция роста.....</i>	<i>32</i>
<i>Влияние гормона роста на функцию печени</i>	<i>33</i>
<i>Эффекты гормона роста на иммунную систему.....</i>	<i>35</i>
<i>Влияние гормона роста на продолжительность жизни</i>	<i>35</i>
<i>Значение гормона роста при трансплантации печени</i>	<i>36</i>
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование	38
2.2 Методы обследования пациентов	39
2.3 Подготовка детей-реципиентов печени к трансплантации	40
2.4 Трансплантация печени.....	40
2.5 Ведение пациентов в посттрансплантационном периоде	41
2.6 Медикаментозное лечение в раннем послеоперационном периоде	42

2.7	Определение концентрации гормона роста	44
2.8	Определение диагностической эффективности гормона роста	45
2.9	Статистический анализ	46
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ИХ СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ГОРМОНА РОСТА.		47
3.1	Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование..	47
3.2	Сравнительный анализ антропометрических показателей и уровня гормона роста у детей с заболеваниями печени до трансплантации и здоровых детей	52
3.3	Анализ связи антропометрических показателей у детей с заболеваниями печени до трансплантации с тяжестью печеночной недостаточности.....	54
3.4	Определение уровня гормона роста у детей – потенциальных реципиентов до трансплантации печени	56
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ-РЕЦИПИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ И ИХ СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ГОРМОНА РОСТА.....		59
4.1	Клиническая характеристика течения посттрансплантационного периода.	59
4.2	Анализ изменения антропометрических показателей детей-реципиентов печени после трансплантации.....	63
4.3	Определение уровня гормона роста у детей-реципиентов после трансплантации печени и анализ ее связи с полом и антропометрическими показателями пациентов.....	63
4.4	Определение уровня гормона роста у детей-реципиентов после трансплантации и анализ его связи с клиническими событиями.....	67
ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОРМОНА РОСТА ДЛЯ ДЕТЕЙ-РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ		70
5.1	Сравнительный анализ уровня гормона роста у детей, переживших год после трансплантации печени	70
5.2	Расчет прогностической эффективности гормона роста при трансплантации печени детям	71

ОБСУЖДЕНИЕ	74
ВЫВОДЫ	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	80
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	81
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	84

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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. [82, 114, 138]. 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% [62, 105].

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 НМИЦ ТИО, 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 практику

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.

ГЛАВА 1. ГОРМОН РОСТА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ (обзор литературы)

1.1 Трансплантация печени – радикальный метод лечения пациентов с терминальной стадией болезни печени

История развития трансплантации печени детям

Трансплантация печени, как единственный радикальный метод лечения пациентов с терминальной стадией заболеваний печени, а также нерезектабельными опухолями печени, фульминантной печеночной недостаточностью и рядом наследственных болезней обмена веществ, применяется в педиатрической практике уже 60 лет [82, 114, 138].

Первая в мире трансплантация печени ребенку была проведена в 1963 году в США, ее выполнил Thomas Starzl реципиенту 2 лет с циррозом печени в исходе билиарной атрезии, однако, в связи с развитием массивного кровотечения во время операции, пациент не выжил. Следующие 25 лет детям продолжали проводиться трансплантации печени от посмертных доноров, что, с учетом необходимости подбора донора в соответствии с антропометрическими показателями реципиента, приводило к высокой летальности пациентов в листе ожидания из-за отсутствия подходящих доноров [55, 86].

С целью расширения пула доноров печени для педиатрических пациентов, хирурги разрабатывали новые технические возможности работы с трансплантатом. Так, в начале 1980-х годов описана методика редукции трансплантата на препаровочном столике (Bismuth, Houssin), когда была выполнена правосторонняя гемигепатэктомия, и левая доля печени использована для трансплантации ребенку [31]. В дальнейшем на базе данной техники в Германии была внедрена методика split-трансплантации, суть которой заключается в применении для трансплантации обоих фрагментов после деления паренхимы печени двум реципиентам [116]. Данная методика, описанная Pichlmaier et al, была сопряжена с длительной ишемией трансплантатов,

что вело к высокому риску их первичной дисфункции, а также развития хирургических осложнений [22, 30, 39, 51, 53, 76, 81, 103, 109, 110, 111, 119, 121, 125]. В 1994 году Rogers et al описана техника разделения печени *in situ* (в организме донора) во время операции по изъятию трансплантата [124]. С внедрением этого способа разделения паренхимы донорской печени, результаты *split*-трансплантаций стали существенно лучше и были сопоставимы с таковыми при трансплантации по классической методике [37, 64, 67, 68, 131, 149].

Прорывом в педиатрической трансплантологии стала возможность трансплантации фрагмента печени ребенку от живого родственного донора. Разрабатываться методика начала еще в 1969 году хирургом В. Smith, однако в практику такие операции вошли лишь спустя 20 лет, первыми их провели в 1988 году R.S. Raia и в 1989 году R.W. Strong [135].

Также была разработана еще одна техника трансплантации фрагмента печени – так называемая вспомогательная частичная ортотопическая трансплантация печени (Auxiliary partial orthotopic liver transplantation: APOLT), когда имплантация донорского фрагмента печени производится без полного удаления нативной печени пациента. О первом случае такой трансплантации в 1991 году сообщили Gubernatis et al., у пациентки с острой печеночной недостаточностью. Впоследствии собственная печень пациентки восстановилась и иммуносупрессивная терапия была прекращена [69]. Проведение APOLT может быть целесообразно для детей с острой печеночной недостаточностью либо с метаболическими заболеваниями печени без ее поражения [57, 69, 128].

В дальнейшем, с улучшением трансплантационных технологий, количество операций прогрессивно увеличивалось, достигая общего числа более 30 тысяч в год [104]. Показатели выживаемости детей после трансплантации печени также возросли с 11%-39% в первые годы проведения операций [133, 134] до 80-90% [18, 27, 57, 69, 115, 118, 128, 130, 148]. Динамика выживаемости трансплантата печени у детей представлена на рисунке 1.

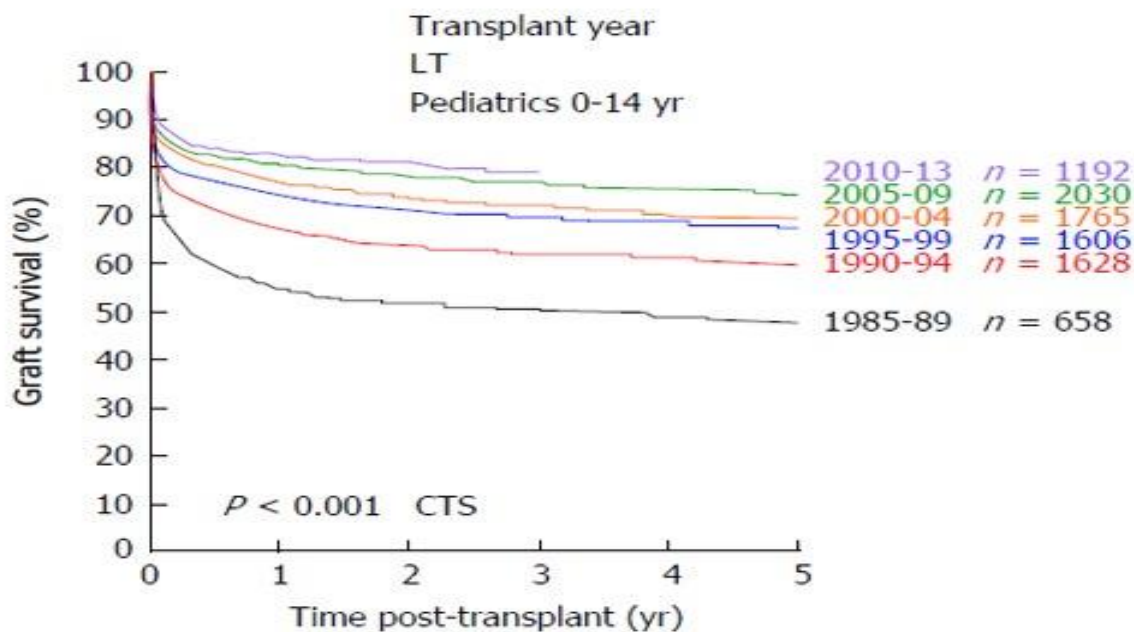


Рисунок 1 - Увеличение выживаемости трансплантата печени у детей с 1985 по 2013 год [33]

В России проведение родственной трансплантации фрагментов печени начал академик С.В. Готье, который внес существенный вклад в дальнейшее развитие трансплантологии [3, 7].

Внедрение в практику и дальнейшее широкое распространение родственной трансплантации фрагментов печени позволило существенно сократить летальность пациентов в ожидании операции, а также оптимизировать подходы к срокам выполнения трансплантации реципиентам детского возраста, в том числе раннего, которые в силу болезни имеют нарушение роста и развития [11]. Трансплантация детям фрагмента печени от живого родственного донора позволяет полностью удовлетворять потребность в данном виде терапии.

Современное состояние трансплантации печени детям

В настоящее время трансплантация печени стала стандартом терапии детей с терминальной стадией острых или хронических заболеваний печени, а также пациентов с новообразованиями печени и нарушением обмена веществ. Благодаря улучшению предтрансплантационной подготовки, отбору пациентов, методам

консервации органов, совершенствованию иммуносупрессивной терапии и методов посттрансплантационного наблюдения трансплантация печени детям показывает выдающиеся результаты.

В связи с особенностями строения, функции и кровоснабжения печени, она является наиболее иммунотолерантным органом [9, 19, 44, 92]. Частота отторжений трансплантата печени встречается существенно реже, чем других солидных органов. Благодаря большей тканевой совместимости и меньшему времени ишемии трансплантата, а также особенностям иммунного ответа в раннем возрасте, при трансплантации печени детям раннего возраста от живого родственного донора наблюдаются наиболее высокие показатели выживаемости реципиентов и трансплантатов. [9].

Выживаемость печеночного трансплантата у детей, согласно мировой статистике, составляет 85-90% в течение 5 лет и 77-80% - в течение 10 лет [104]. На рисунках 2 и 3 приведены показатели выживаемости детей-реципиентов печени по данным разных авторов.

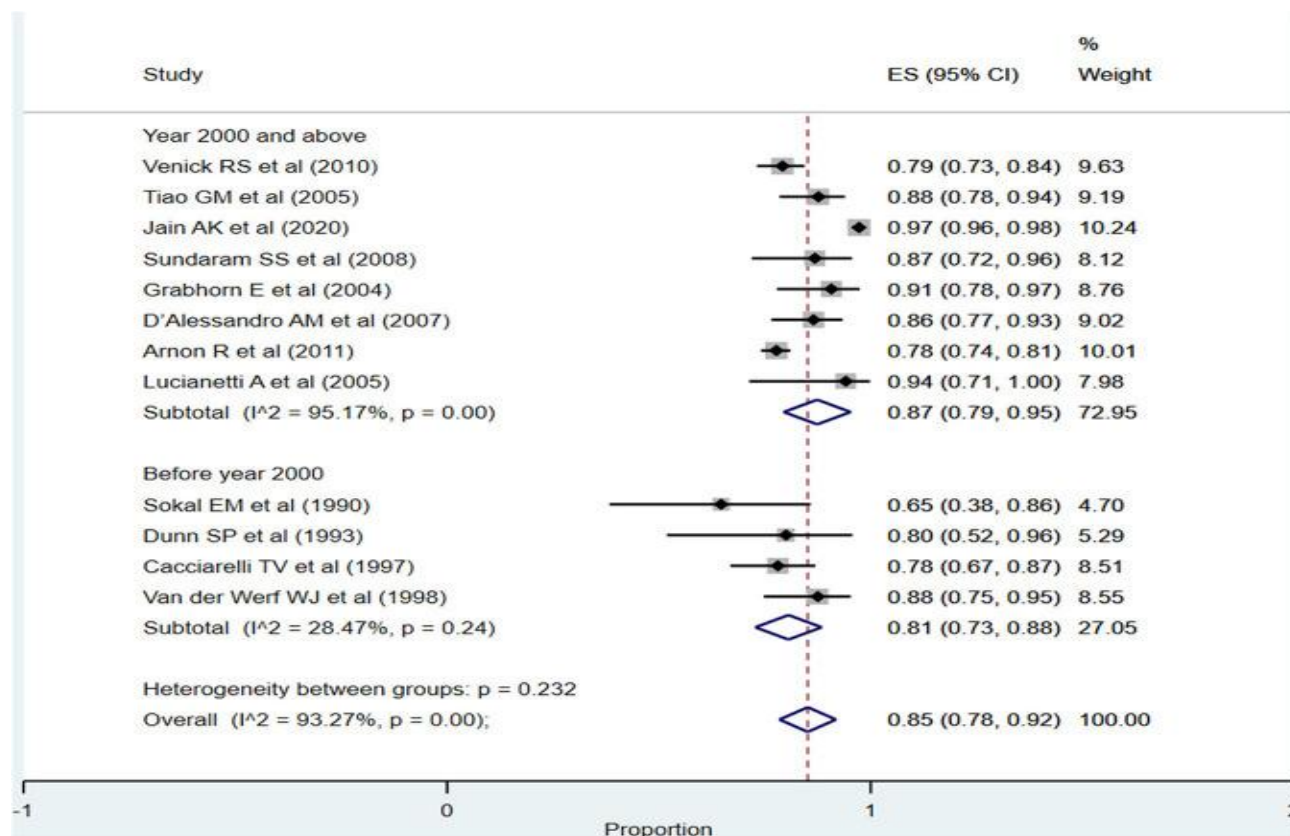


Рисунок 2 - Суммарная выживаемость детей раннего возраста в течение 1 года после трансплантации печени, по данным разных авторов [75]

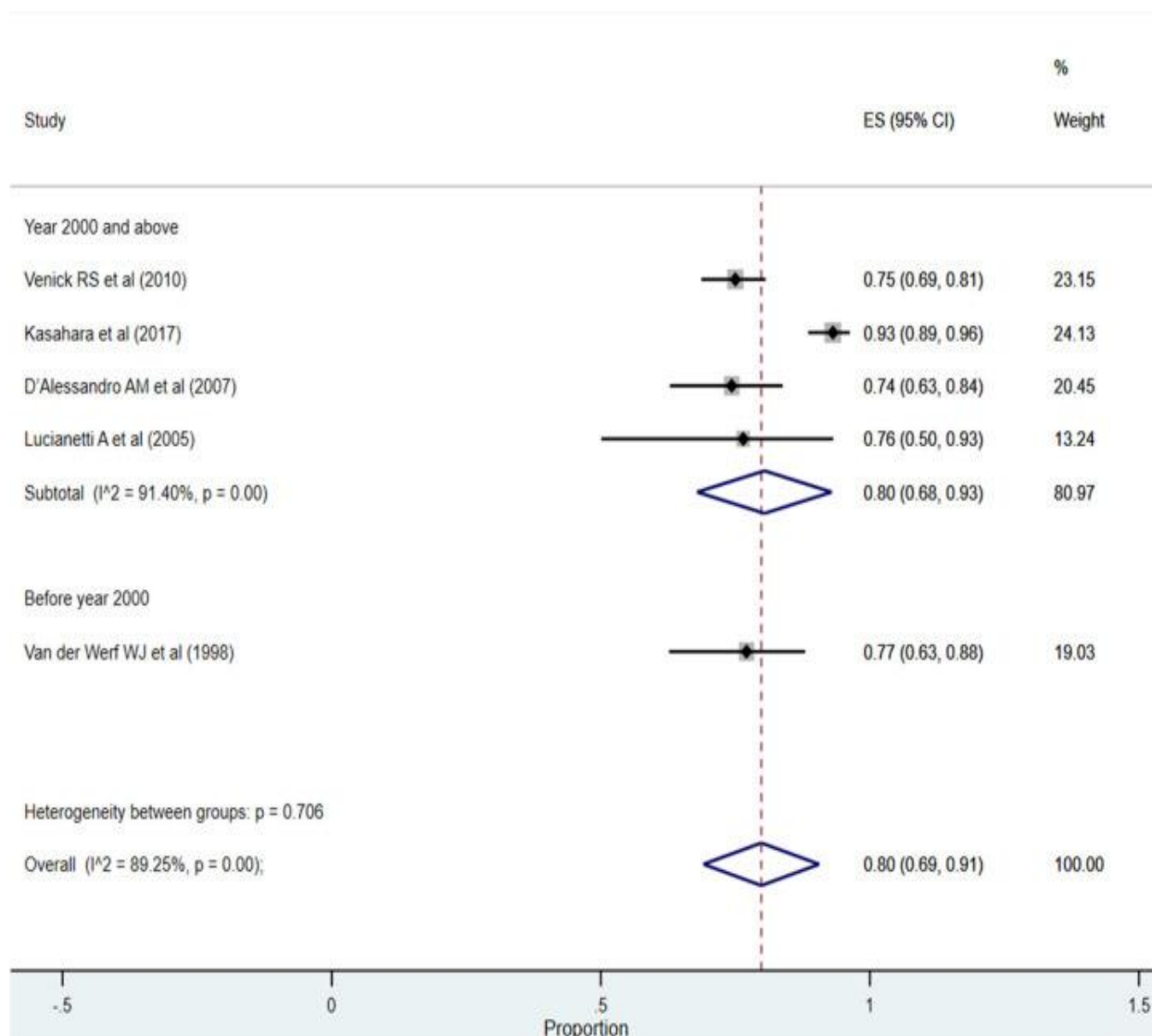


Рисунок 3 - Суммарный коэффициент 5-летней выживаемости детей раннего возраста после трансплантации печени, по данным разных авторов [75]

Результаты программы по трансплантации печени детям в НМИЦ ТИО им академика В.И Шумакова полностью соответствуют общемировым: так, средняя годовичная выживаемость составляет 93%, а 3х-летняя – до 90% [62, 105].

Однако, несмотря на совершенствование трансплантационных техник и подходов к терапии, которые позволили улучшить выживаемость реципиентов после трансплантации, сохраняется риск развития осложнений, в особенности после трансплантации печени детям раннего возраста. Наиболее распространенными являются билиарные, сосудистые, инфекционные.

По данным литературы, наиболее частым сосудистым осложнением у детей является тромбоз печеночной артерии, который встречается в порядка 8% случаев [36, 148]. Данное осложнение у детей развивается существенно чаще, чем во взрослой популяции, и обычно развивается в течение первого месяца после трансплантации. Наиболее подвержены риску развития артериального тромбоза маленькие дети, которые получили трансплантат целой донорской печени [120, 149].

Также одним из серьезных сосудистых осложнений, способное привести к тромбозу трансплантата, является нарушение оттока крови по печеночной вене. В раннем посттрансплантационном периоде оно может быть обусловлено перегибом печеночной вены из-за особенностей расположения трансплантата в брюшной полости. [49].

Тромбоз воротной вены встречается в 5-10% случаев, наиболее подвержены риску его развития дети с множественными врожденными пороками развития, включая гипоплазию воротной вены [42].

Билиарные осложнения в после трансплантации печени у детей встречаются в около 10% случаев [36, 148]. Ранние и поздние осложнения могут быть связаны с техническими особенностями интраоперационно на этапе реконструкции желчеотведения, а также со сниженным притоком крови по печеночной артерии.

Острому клеточному отторжению трансплантата подвержены до 60% реципиентов в течение первых лет после трансплантации, степень выраженности варьирует. [132] Стандартом диагностики данного состояния является чрескожная пункционная биопсия печени. Характерными морфологическими проявлениями отторжения являются лимфоидная инфильтрация портальной триады, эндотелиолит и паренхиматозное повреждение гепатоцитов [132].

Кроме того, после интраоперационной индукции иммуносупрессивной терапии у пациента значительно повышается восприимчивость к инфекционным агентам, что может приводить к развитию инфекционных

осложнений, которые у детей раннего возраста являются фактором, определяющим риск развития тяжелого повреждения органов, вплоть до летального исхода [11].

1.2 Показания к трансплантации печени у детей

У пациентов детского возраста наиболее часто показанием к трансплантации служит декомпенсированный цирроз печени, сформировавшийся в исходе врожденных холестатических заболеваний, реже – цирроз печени, ассоциированный с нарушениями обмена веществ; кроме того, поводом для трансплантации может служить объемное образование печени, острая печеночная недостаточность, а также редкие заболевания без поражения печени, при которых на уровне гепатоцитов имеется дефект выработки ферментов, приводящий к нарушениям со стороны других органов [13]. Для некоторых из указанных заболеваний разработана патогенетическая терапия, и показанием к трансплантации печени может стать ее неэффективность либо невозможность ее проведения [13].

Заболевания и состояния, которые могут определять показания к трансплантации печени как радикальному методу лечения, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Возможные причины трансплантации печени у детей

Группы заболеваний печени	Нозологии и состояния
Холестатические болезни	<ul style="list-style-type: none"> • Атрезия желчевыводящих путей • BASM (Biliary Atresia Splenic Malformation) синдром и другие варианты синдромальной атрезии желчевыводящих путей • Несиндромальная гипоплазия желчевыводящих путей • Синдром Алажилля • Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз • Фиброхолангиокистоз • Синдром Кароли • Склерозирующий холангит
Метаболические болезни с поражением печени	<ul style="list-style-type: none"> • Дефицит альфа-1-антитрипсина • Тирозинемия • Болезнь Вильсона-Коновалова • Болезни накопления гликогена • Гемохроматоз • Нарушение синтеза желчных кислот • Галактоземия • Дефицит лизосомной кислой липазы • Болезнь Гоше • Болезнь Ниманна-Пика тип С • Некоторые митохондриальные нарушения
Метаболические болезни без поражения печени	<ul style="list-style-type: none"> • Синдром Криглера-Наяйра • Нарушения цикла мочевины • Лейциноз («болезнь кленового сиропа») • Первичная гипероксалурия • Семейная гиперхолестеринемия
Воспалительные болезни	<ul style="list-style-type: none"> • Вирусные гепатиты (В, С) • Аутоиммунный гепатит • Перекрестные аутоиммунные синдромы
Другие заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Криптогенный цирроз • Синдром Бадда-Киари • Врожденный фиброз печени • Гистиоцитоз из клеток Лангерганса • Цирроз печени при муковисцидозе • Гепатопульмональный синдром • Аномалии строения воротной вены • Холестаз, обусловленный длительным парентеральным питанием • Гестационное аллоиммунное поражение печени • Последствия травмы печени
Новообразования	<ul style="list-style-type: none"> • Эхинококкоз • Альвеококкоз • Доброкачественные опухоли печени • Гепатобластома • Гепатоцеллюлярная карцинома • Гемангиоэндотелиома • Саркома • Метастатическое поражение печени
Острая печеночная недостаточность	<ul style="list-style-type: none"> • Острый лекарственный гепатит • Отравление токсином бледной поганки • Нелекарственный токсический гепатит

Холестатические болезни

На первом месте по частоте причин трансплантации печени детям (30-50% случаев) была и остается атрезия желчевыводящих путей – врожденный порок развития, характеризующийся воспалительным процессом в желчных протоках (внутри- или внепеченочных), приводящим к фиброзу билиарного дерева с облитерацией желчных протоков и прогрессирующему холестатическому поражению ткани печени. [2, 43, 136]. Выделяют 3 типа билиарной атрезии (БА) по уровню обструкции: обструкция общего желчного протока – тип I; желчные пути проходимы до общего печеночного протока – тип II; обструкция на уровне ворот печени – тип III (наиболее распространенный, до 90%). Также отдельно выделяют синдромальную БА (наиболее распространен Biliary Atresia Splenic Malformation (BASM) синдром, характеризующийся обязательным сочетанием БА с мальформациями селезенки (полисплиение, удвоением или отсутствием селезенки) и возможным сочетанием с сосудистыми аномалиями, в том числе отсутствием нижней полой вены, а также мальротацией кишечника и аномальным расположением внутренних органов; кроме того, описаны более редкие синдромы, ассоциированные с множественными врожденными пороками развития), кистозную БА и вирус-ассоциированную БА (изучаются роль цитомегаловируса, ротавируса типа С, аденовируса, реовируса типа 3) [2, 6, 47]. При атрезии внепеченочных желчных протоков возможно проведение паллиативного хирургического вмешательства – портоэнтеростомии по Касаи, однако, эффективность операции низкая и впоследствии у более 60% прооперированных пациентов формируются показания к трансплантации печени (вторичный билиарный цирроз, в том числе с осложнениями, или рецидивирующий холангит) [43, 46].

Также показанием к трансплантации печени может стать синдром Алажилля (СА) – мультисистемное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся сочетанием синдрома холестаза с множественными пороками развития: возможно вовлечение сердца, сосудов,

почек, лицевого скелета, позвонков, глаз, головного мозга; также наблюдается задержка физического развития [21]. При отсутствии цирроза печени пациенты с СА могут длительно получать консервативную терапию и не нуждаться в трансплантации, однако, с учетом характерного для данного диагноза мучительного кожного зуда, резистентного к стандартной консервативной терапии, в некоторых центрах для облегчения зуда пациентам проводились операции наружного желчеотведения, а также нарушение качества жизни могло послужить показанием к трансплантации печени [43, 136]. Но возможности консервативной терапии кожного зуда у пациентов с СА вышли на новый уровень с введением в клиническую практику препарата Мараликсибат – селективного ингибитора натрий-зависимого переносчика желчных кислот подвздошной кишки с низким уровнем абсорбции, блокирующего обратное энтерогепатическое всасывание желчных кислот. Исследование ICONIC показало продолжительные и клинически значимые показатели эффективности в отношении кожного зуда и регресса задержки физического развития, что позволяет качественно изменить подход к методам лечения данных пациентов и не прибегать к трансплантации у пациентов с СА без терминальной стадии поражения печени [4, 66].

Группа холестатических заболеваний (до 15% от всех причин неонатального холестаза), которые также могут приводить к необходимости трансплантации печени – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВХ). Болезнь характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе ее лежит генетический дефект, приводящий к нарушению функционирования белков, участвующих в секреции (FIC1 при ПСВХ 1 типа) или транспорте (BSEP, MDR3 при ПСВХ 2 и 3 типов соответственно) желчных кислот и фосфолипидов. [1, 100]. Наиболее распространенными являются ПСВХ 1 и 2 типов, помимо синдрома холестаза с формированием вторичного билиарного цирроза для данных состояний характерен кожный зуд, но при ПСВХ 1 типа заболевание может протекать волнообразно, имеет внепеченочные проявления (водянистая диарея,

нейросенсорная тугоухость, низкорослость, панкреатит) и ассоциировано со стеатозом печени; при ПСВХ 2 типа же течение болезни непрерывное, без внепеченочных проявлений, но имеется повышенный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [1]. Результаты трансплантации печени при ПСВХ могут различаться в зависимости от варианта болезни: по опыту одного центра в выборке из 23 пациентов с ПСВХ со 2 и 3 типом выживаемость трансплантата и общая выживаемость составила 89% и 100% соответственно, а при ПСВХ 1 типа послеоперационный период протекал осложненно: с обострениями профузной диареи, развитием фиброза и стеатоза трансплантата печени [56]. Однако, в некоторых случаях после трансплантации печени у пациентов с ПСВХ 2 типа описан фенотипический рецидив болезни – аллоиммунное BSEP-заболевание, обусловленное выработкой антител к BSEP белкам трансплантата. Впервые такое состояние описано в 2009 году, с тех пор имеется более 20 наблюдений, у большинства пациентов состояние удавалось контролировать эскалацией иммуносупрессивной терапии, однако 3 пациентам потребовалась ретрансплантация печени. [87] В настоящее время изучается возможность применения препарата Мараликсибат для купирования кожного зуда у пациентов с ПСВХ, в исследовании INDIGO показана эффективность препарата при 1 и 2 типах ПСВХ для коррекции кожного зуда и показателей физического развития, что также расширяет терапевтические возможности при данных диагнозах [94].

Метаболические болезни

Вторая по частоте группа заболеваний, приводящих к необходимости трансплантации печени – нарушения обмена веществ. Причиной данных заболеваний служат мутации в генах, которые оказывают влияние на обмен соответствующих веществ: липидов, аминокислот, металлов, либо на митохондриальные функции. Часть наследственных болезней обмена (НБО) вызывают поражение ткани печени, приводя к острой или хронической форме

печеночного заболевания, а также могут приводить к изменениям со стороны других органов и систем (нервной системы, легких, почек, опорно-двигательного аппарата, сердца) и обуславливать повышенный риск развития гепатоцеллюлярного рака.

Другая категория НБО (синдром Криглера-Найяра, лейциноз, нарушения цикла мочевины) при отсутствии повреждения печеночной ткани вызывает метаболические нарушения, наиболее опасные из которых – ядерная желтуха, не поддающаяся консервативной терапии, при синдроме Криглера-Найяра и метаболические кризы при лейцинозе и нарушениях цикла мочевины, которые могут приводить к острой дисфункции органов и систем и неврологическому дефициту, который сохраняется и может прогрессировать и вне кризов. Таким образом, при синдроме Криглера-Найяра 1 типа (и 2 типа – в случае неэффективности консервативной терапии фенобарбиталом) трансплантация является радикальным методом лечения, а в случае с лейцинозом и нарушением цикла мочевины – может быть методом снижения риска развития метаболических кризов за счет устранения дефицита ферментов на уровне печени, но не в других органах. [83]

При первичной гипероксалурии I типа может потребоваться трансплантация не только печени, но и почки, ввиду развития хронической болезни почек на фоне избыточного накопления в почках оксалатов. С учетом высокого риска развития тех же изменений в трансплантированной почке, наиболее целесообразной считается последовательная трансплантация сначала печени (устранение ферментативной недостаточности и нормализация обмена оксалатов), затем почки. [85] С 2020 года альтернативой трансплантации печени при первичной гипероксалурии 1 типа стала таргетная терапия – FDA был одобрен препарат Люмасиран, представляющий собой малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту (siRNA), предназначенную для блокировки гена НАО. Препарат снижает уровень гликолатоксидазы, воздействуя на гидроксиацидоксидазу 1 в гепатоцитах посредством РНК-интерференции. Снижение уровня гликолатоксидазы снижает количество

доступного глиоксилата – субстрата для производства оксалатов. Исследование ILLUMINATE показало эффективность препарата в виде значимого снижения уровня оксалатов в плазме крови и в моче, а также его безопасность [101].

Другие болезни печени

При объемных образованиях печени, не поддающихся радикальной резекции, при отсутствии противопоказаний может быть выполнена трансплантация печени. Однако, при паразитарных и онкологических болезнях печени трансплантация является лишь этапом в комплексном лечении. Так, при эхинококкозе и альвеококкозе после трансплантации печени рекомендуется продолжение приема противопаразитарного препарата [34]; а пациентам с гепатобластомой инициально проводится полихимиотерапия, затем обследование для определения возможности проведения радикальной резекции опухоли или необходимости трансплантации [111], и после хирургического этапа лечения (в том числе трансплантации) также показано проведение курса химиотерапии для профилактики рецидива опухоли [95].

Показания и противопоказания к проведению трансплантации печени отражены в таблице 2.

Таблица 2 – Показания и противопоказания к проведению трансплантации печени

Показания	Противопоказания
<ul style="list-style-type: none"> • Печеночно-клеточная недостаточность: <ul style="list-style-type: none"> – коагулопатия – гипопроотеинемия • Нарастающий синдром холестаза • Печеночная энцефалопатия • Клинически значимая портальная гипертензия и ее осложнения: <ul style="list-style-type: none"> – асцит – варикозное расширение вен пищевода, в особенности с кровотечением – гиперспленизм – спонтанный бактериальный перитонит • Гепаторенальный синдром • Гепатопульмональный синдром • Стойкая гипонатриемия • Печеночная остеодистрофия • Рецидивирующий холангит при неэффективности консервативной терапии • Низкое качество жизни (при неэффективности или невозможности проведения консервативной терапии): <ul style="list-style-type: none"> – кожный зуд – задержка роста – нежелательные эффекты диетотерапии при метаболических болезнях 	<ul style="list-style-type: none"> • Активный инфекционный процесс, в том числе системная инфекция и сепсис • Полиорганная недостаточность без перспективы регресса после трансплантации • Тяжелый необратимый неврологический дефицит • Внепеченочное распространение первичной опухоли печени, внепеченочные метастазы • Неоперабельное злокачественное новообразование внепеченочной локализации

1.3 Физическое развитие детей-реципиентов печени

Дети с терминальной стадией болезни печени

У детей с врожденными болезнями гепатобилиарной системы отмечаются разнообразные сочетанные нарушения гомеостаза, обусловленные в первую очередь нарушением таких функций печени как белковосинтетическая, регуляторная, дезинтоксикационная и др., что реализуется в задержке роста и дефиците массы тела, которые являются наиболее очевидными внешними проявлениями хронической печеночной недостаточности.

Задержка роста встречается у большинства детей, ожидающих трансплантацию печени [24, 41]. Для оценки антропометрических показателей пациентов детского возраста проводится сравнение длины и массы их тела со стандартизированными показателями, характерными для детей в зависимости от пола и возраста, в том числе стандартные отклонения. В ходе ряда исследований выявлено, что средний рост у детей с терминальной стадией заболевания печени находится в диапазоне от -1,0 до -1,7 [24, 41, 113]. Данные о весе детей до трансплантации могут не отражать истинный уровень гипотрофии, поскольку зачастую при терминальной стадии болезни печени и портальной гипертензии объем внеклеточной жидкости увеличен за счет периферических отеков мягких тканей и асцита, что маскирует истинный вес пациента.

Таким образом, нарушение роста пациентов является более надежным показателем недостаточности питания и нарушения синтетической дисфункции печени. Изучение механизмов развития задержки роста у детей с циррозом печени показало ее связь с резистентностью к гормону роста [25].

Однако следует отметить, что в силу большого разнообразия болезней печени, различной степени тяжести и длительности заболевания, нарушение роста не всегда связано с печеночной недостаточностью. Так, при некоторых заболеваниях (СА, ПСВХ 1 типа) задержка физического развития и низкорослость являются одним из симптомов болезни и не связаны с функцией печени [1, 117].

Интересно, что у детей с синдромом Алажилля низкорослость является одним из симптомов болезни за счет сниженной восприимчивости к гормону роста, обусловленной высоким уровнем циркулирующего ГР-связывающего белка. По этой причине, несмотря то, что после трансплантации печени у них наблюдается «догоняющий» рост (catch-up growth), в отдаленной перспективе для детей с данным диагнозом характерен рост ниже среднепопуляционного [35]. Таким образом, задержка роста сама по себе, без других показаний, не может рассматриваться как повод для трансплантации печени у пациентов с данной патологией [77].

При ПСВХ 1 типа также причина задержки роста связана не только с функцией печени, но и с изменениями со стороны поджелудочной железы и кишечника, характерными для этого заболевания, в результате чего пациенты страдают профузной диареей с развитием синдрома мальабсорбции, выраженными электролитными нарушениями и белково-энергетической недостаточностью. После трансплантации печени данные изменения могут сохраняться, либо даже усиливаться, что приводит к значимой задержке физического развития [70], а некоторые варианты генетических мутаций, обуславливающих данный диагноз, ассоциированы с повышенным риском не только указанных осложнений, но и формирования цирроза трансплантата печени, поэтому показания к трансплантации у таких пациентов должны обсуждаться индивидуально [89].

Дети-реципиенты печени после трансплантации

По данным регистра «Исследования педиатрической трансплантации печени», после трансплантации функция печени и нутритивный статус нормализуются, и рост пациентов ускоряется («догоняющий» рост). Набор веса у детей после трансплантации печени происходит быстрее линейного роста, и средние значения веса приближаются к норме к концу первого года после трансплантации [99]. Однако, в ряде других наблюдений «догоняющий» рост у детей-реципиентов не происходил до второго года после операции [24]. Дети

младше 2 лет даже с выраженным дефицитом роста до трансплантации могут достигать нормальных показателей роста после нее, в отличие от детей более старшего возраста. Диагноз пациента до трансплантации и послеоперационные осложнения, в особенности сахарный диабет, отрицательно влияют на нормализацию роста [25].

В настоящее время нет опубликованных исследований длительного наблюдения за антропометрическими показателями детей-реципиентов печени и поэтому трудно оценить, насколько полно восстанавливается их рост в отдаленном посттрансплантационном периоде. Например, для детей-реципиентов почки выявлено, что существует проблема задержки роста как до, так и после трансплантации, которая связана со многими причинами, в том числе с приемом иммуносупрессантов. Для таких пациентов разработаны рекомендации по коррекции задержки роста с помощью препарата рекомбинантного гормона роста [78].

Отдельные длительные посттрансплантационные наблюдения за детьми-реципиентами печени показывают, что при хорошей функции трансплантата антропометрические характеристики детей могут полностью восстанавливаться и не отличаться от здоровых детей того же возраста. Результаты различных исследований, посвященных изменению роста детей после трансплантации печени представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Рост детей после трансплантации печени [73].

	N	Height SDS at OLT	Height SDS post-OLT	Δ Height SDS	At follow-up, y
Renz et al (32)	48 (<2 y)	-1.7	-0.3	+1.4	3
	19 (2-7 y)	-2.2	-2.6	-0.4	3
	29 (>7 y)	-1.1	-0.8	+0.3	3
Codoner-Franch et al (33)	131	-1.3	-0.9	+0.4	4
Bartosh et al (36)	221	-1.6	-1.4	+0.2	4
McDiarmid et al (34)	236	-1.72	-1.4	+0.32	5
Viner et al (35)	107	-1.2	-0.8	+0.4	7
Scheenstra et al (12)	64	-1.7	-1.2	+0.5	5
Alonso et al (31)	1143	-1.55	-0.68	+0.87	3
Birmingham (unpublished)	280	-1.19	-0.8	+0.39	10

OLT = orthotopic liver transplantation; SDS = standard deviation score.

Факторы, влияющие на результат трансплантации печени

Несмотря на высокие показатели выживаемости реципиента и трансплантата, продолжается поиск факторов, определяющих результаты трансплантации печени [74, 102, 123].

В ранних работах по анализу ассоциированных с выживаемостью факторов было выявлено, что наиболее важным является состояние детей-реципиентов до трансплантации печени [26]. В последних исследованиях показано, что ранняя выживаемость детей-реципиентов печени связана с массой тела ребенка, показателем по шкале PELD, этиологией заболевания печени, развитием тромбоза портальной вены и первичной дисфункции трансплантата [60, 74]. Приведенные данные свидетельствуют о важном значении для выживаемости массы тела реципиента, которая прямо зависит от гормона роста. Система гормон роста-ИФР-1 контролирует клеточный рост и тесно связана с функцией печени, что может определять ее влияние на выживаемость реципиента и трансплантата после трансплантации печени [107, 145].

Прогнозирование краткосрочной выживаемости реципиентов после трансплантации печени имеет первостепенное значение в трансплантологии, так как ранняя летальность может составлять основную долю от общей 5 или 10-летней летальности [3, 54]. Однако, в настоящее время нет общепринятых методов прогнозирования выживаемости детей-реципиентов печени после трансплантации, которые помогли бы рассчитывать риски и адаптировать терапию. Валидизация методов прогнозирования на основе объективных показателей является перспективным подходом к дальнейшему улучшению результатов трансплантации печени детям [74, 102].

Применяемые в настоящее время в трансплантологии шкалы основаны, главным образом, на текущих клинических и биохимических показателях реципиента и донора и направлены на оценку краткосрочных результатов трансплантации, тогда как трансплантология нуждается в моделях оценки средне и долгосрочных прогнозов выживаемости трансплантата и реципиента, оценки

рисков острого и хронического повреждения трансплантата, а также эффективности иммуносупрессивной терапии [97, 98].

Для оценки степени тяжести печеночной недостаточности и прогноза жизни главным образом применяются две прогностические шкалы: классификация Child-Turcotte-Pugh, (СТР, по имени создателей) и шкала MELD (от англ. Model for End-Stage Liver Disease – модель для терминальной стадии заболевания печени). Шкала MELD используется с 2000 года, когда ее разработали в США и впервые применили для прогнозирования 3-месячной выживаемости у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Также оценка по шкале MELD учитывается при определении сроков выполнения трансплантации печени. Оценка в данной модели рассчитывается на основании трех лабораторных показателей – уровня креатинина, общего билирубина и международного нормализованного отношения (МНО), по следующей формуле [29]:

$$0,957 \times \ln(\text{креатинин мг/дл}) + 0,378 \times \ln(\text{билирубин мг/дл}) + 1,120 \times \ln(\text{МНО}) + 0,643 \quad (1)$$

MELD – числовая шкала со значением от 6 до 40. Чем больше баллов набирает пациент по MELD, тем тяжелее его состояние и тем более он нуждается в неотложной операции. Значения трехмесячной летальности в зависимости от количества баллов по шкале MELD составляют: 9 баллов и менее – летальность 2,9%; 10–19 баллов – летальность 7,7%; 20–29 баллов – летальность 23,5%; 30–39 баллов – летальность 60%; 40 баллов и более – летальность 81%. Применение данного показателя рекомендовано «Российским трансплантологическим обществом» (РТО) в национальных клинических рекомендациях «Посмертное донорство органов» 2016 года.

Шкала PELD (pediatric end-stage liver disease) является производным от MELD и применяется у детей до 12 лет на основании несколько иных показателей с учетом особенностей течения заболеваний печени в детском возрасте – учитываются уровень альбумина, общего билирубина и МНО. Формула для расчета оценки по шкале PELD:

$$0.436 \text{ (если возраст менее 1 года)} - 0.687 \times \ln(\text{альбумин, g/dL}) + 0.480 \times \ln(\text{общий билирубин, mg/dL}) + 1.857 \times \ln(\text{МНО}) + 0.667 \text{ (если имеется задержка роста)} \quad (2)$$

Результат округляется до десятых долей, после чего умножается на 10; лабораторные результаты, составляющие менее 1,0 – округляются до 1,0. Применение показателя PELD рекомендовано РТО.

Прогнозирование результатов трансплантации дает возможность использовать более персонализированный подход к оптимизации терапии на ранних сроках после операции. Широко применяемые в настоящее время методы прогнозирования выживаемости пациентов с печеночной недостаточностью на основе комплексных показателей, таких как MELD, или результаты биохимических исследований, отражающих функцию печени, например, уровень альбумина, недостаточно эффективны; отчасти это может объясняться проводимой интенсивной заместительной терапией в раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов печени [71, 112, 143].

В последние десятилетия ускорилось создание новых прогностических шкал, для улучшения предсказательной силы шкалы стали комбинировать с другими прогностически значимыми факторами, в результате чего появились их модификации, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки [29].

Отставание в росте и дефицит массы тела у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы, очевидно, связан с гормоном роста (ГР), ключевым фактором регуляции роста в организме человека, который может служить важным показателем, отражающим состояние ребенка при трансплантации печени.

1.4 Роль гормона роста при трансплантации печени детям

Физиология гормона роста

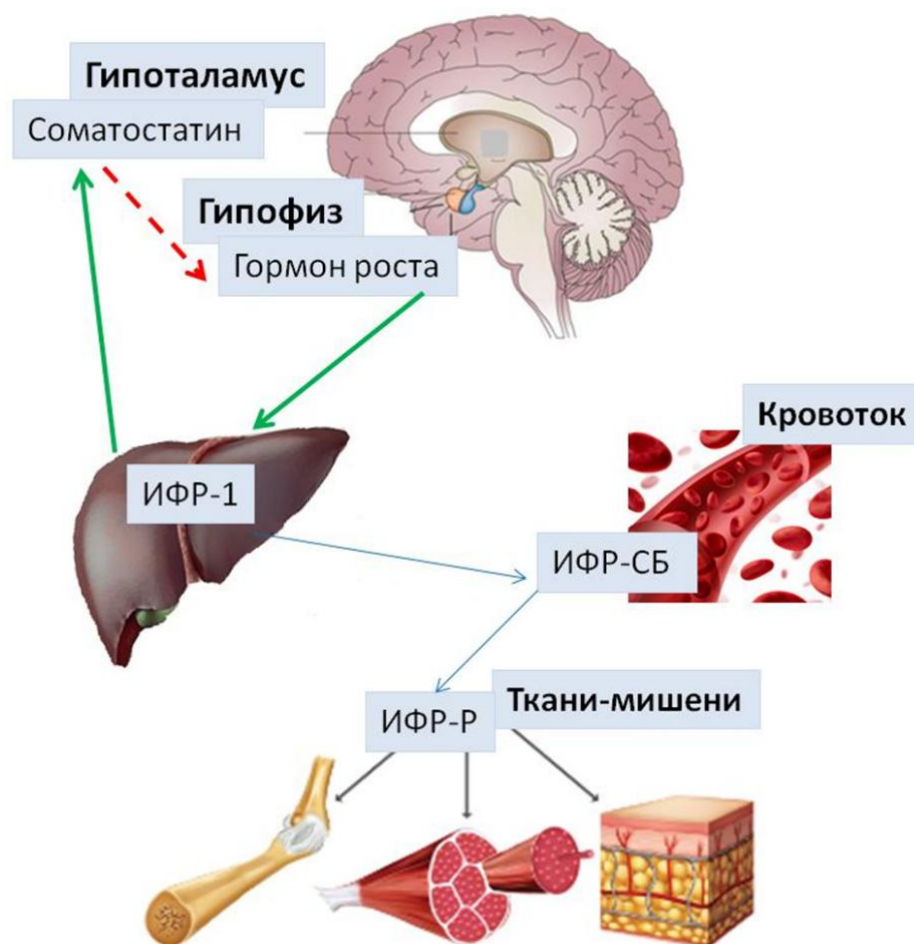
Система гормон роста/инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) является важнейшей регуляторной системой организма, контролирующей клеточный рост, общий метаболизм и тесно связана с функцией печени [28, 59, 137].

Выработка гормона роста происходит в передней доле гипофиза с определенной частотой и амплитудой пиков, из гипофиза в кровь гормон поступает каждые 3-5 часов. В зависимости от пола и возраста, характер секреции гормона роста отличается, наибольшее содержание ГР в крови определяется в период внутриутробного развития плода, а по мере взросления базовый уровень ГР, а также частота и амплитуда пиков его выработки снижаются. Референтные значения величины гормона роста в крови для взрослых составляют 1-5 нг/мл, а для детей 1-3 лет – 2-10 нг/мл [16].

Эффекты ГР на органы-мишени реализуются за счет функционирования системы, включающей сам гормон роста, его медиаторы, в первую очередь, инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), а также несколько разновидностей ИФР-1-связывающих белков, протеазы и мембранные рецепторы к ГР и ИФР-1. Спектр тканей-мишеней гормона роста довольно широк благодаря наличию на мембранах многих типов клеток специфических трансмембранных рецепторов; в частности они имеются на мембранах гепатоцитов [32, 147] и лимфоцитов [127, 141].

Регуляция роста

Одним из главных эффектов ГР является его влияние на регуляцию линейного роста в детстве. Через свои рецепторы на гепатоцитах гормон роста регулирует продукцию инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в печени, где синтезируется 90% ИФР-1, который циркулирует в крови. В свою очередь, ИФР-1 ингибирует синтез ГР по принципу отрицательной обратной связи [5, 48]. Общая схема нейрогуморальной регуляции роста через синтез ИФР-1 в печени представлена на рисунке 4.



**ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, ИФР-СБ – ИФР-связывающий белок, ИФР-Р – рецептор к ИФР*

Рисунок 4 – Схема нейрогуморальной регуляции роста системой гормон роста/инсулиноподобный фактор роста 1 [63]

Кроме этого, ГР играет важную роль в контроле общего метаболизма во взрослой жизни. Метаболические эффекты ГР включают увеличение липолиза и синтез белка, а также снижение чувствительности к инсулину печеночной и мышечной тканей и поглощению ими глюкозы. ГР обладает сильным липолитическим эффектом преимущественно на висцеральную жировую ткань, с меньшим воздействием на подкожную жировую ткань.

Влияние гормона роста на функцию печени

Печень является одним из самых крупных внутренних органов человека, у ребенка она составляет 4,4% массы тела, что в 1,5 раза больше, чем у взрослого – 2,8%. Следует отметить важность и многообразие функций печени у детей раннего возраста: это не только продукция желчи, общий обмен, детоксикация, но и, что важно для детей-реципиентов, печень работает как иммунный орган, поддерживая общий гомеостаз организма.

Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста 1 регулируют метаболизм гепатоцитов и играют определенную роль в регуляции стеатоза, воспаления и фиброза печени [85].

Система ГР/ИФР-1 способна осуществлять регуляцию фиброза печени и благодаря воздействию через трансмембранные рецепторы к ИФР-1, и с помощью регуляции других профиброгенных факторов [40, 108]. Так, выраженный профиброгенный эффект оказывает активация звездчатых клеток печени, способствующая образованию фибробластов под воздействием оксидативного стресса, повышенного уровня воспалительных цитокинов или хронической травмы [90]. Было выявлено, что ИФР-1 имеет свойство инактивировать звездчатые клетки, тем самым подавляя процесс фиброобразования в печеночной ткани [88].

В ходе исследований выявлено, что у пациентов взрослого возраста с циррозом печени уровень гормона роста значительно превышает таковой у здоровых людей в связи с нарушением выработки ИФР-1 в печени при терминальной стадии ее заболевания [48]. Также показано, что уже спустя неделю после трансплантации печени величина уровня гормона роста в крови взрослых реципиентов нормализуется, а концентрация ИФР-1 – повышается [61].

Содержание гормона роста в крови, которое зависит от функции печени, также определяет состояние органа, благодаря чему может быть применено как дополнительный фактор оценки состояния и функции печени у пациентов с ее хроническими заболеваниями [79].

Эффекты гормона роста на иммунную систему

Значительное внимание привлекает роль гормона роста в регуляции иммунного ответа [84, 141]. Известно, что иммунная и нейроэндокринная системы имеют общие лиганды и рецепторы, что обеспечивает их взаимную регуляцию. Так, клетки микроглии в центральной нервной системе способны вырабатывать многие цитокины, а клетки иммунной системы могут продуцировать нейроэндокринные гормоны, такие как тиротропный, пролактин, гормон роста и другие [65].

Также клетки иммунной системы имеют рецепторы к гормону роста, благодаря которым реализуется его участие в иммунном ответе за счет прямого воздействия на основные типы иммунных клеток. А многие цитокины могут оказывать влияние на продукцию гормона роста гипофизом: интерлейкины (IL-2, IL-6, IL-11, IL-1) и цилиарный нейротрофический фактор стимулируют выработку гормона роста, а трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) могут ингибировать его секрецию [9, 50].

Кроме того, ГР участвует в развитии иммунной системы, стимулирует продукцию цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, интерферона- γ , TGF- β и ФНО- α) [58], дифференцировку нейтрофилов за счет усиления эритропоэза и пролиферации клеток костного мозга, а также стимулирует пролиферацию и экспорт тимоцитов [9, 45].

Вместе с тем, ГР предотвращает апоптоз лимфоцитов [140]. Экспериментальные исследования показали, что у крыс, которые получали дексаметазон или перенесли хирургическое вмешательство, введение препарата гормона роста улучшало иммунный ответ, что свидетельствует о способности ГР предохранять клетки иммунной системы от иммуносупрессивного действия глюкокортикостероидов. [84].

Влияние гормона роста на продолжительность жизни

В последние десятилетия большое внимание уделяется исследованию системы ГР/ИФР-1 в связи с их влиянием на продолжительность и качество жизни [23], что в том числе играет важную роль при трансплантации печени.

Выявлено несколько мутаций, которые уменьшают секрецию гормонов оси ГР/ИФР-1 и связаны с удлинением жизни у мышей. Связь низкой активности ГР с длительностью жизни у мышей позволила предположить, что фармацевтическое ингибирование действия ГР может замедлить старение. Также было обнаружено, что у ген-модифицированных животных с низким уровнем ГР, ИФР или их рецепторов низкая концентрация гормона роста ассоциирована не только с большей продолжительностью жизни, но и устойчивостью к оксидативному стрессу, а также с низкой частотой развития сахарного диабета и злокачественных новообразований, двух основных проблем, связанных со старением человека [72, 80]. У людей также были идентифицированы подобные мутации, однако их связь с продолжительностью жизни до настоящего времени не показана.

Интересным примером является Синдром Ларона (LS) – редкое генетическое заболевание эндокринной системы, возникающее из-за мутации гена рецептора гормона роста (GH-R) и обычно связанное с карликовостью, ожирением и высоким уровнем гормона роста в крови. LS лучше всего охарактеризован в спектре врожденного дефицита ИФР-1. Эпидемиологический анализ показал, что у пациентов с LS практически никогда не развивается рак, тогда как у гетерозиготных членов семьи распространенность рака аналогична общей популяции. Полногеномное профилирование пациентов с LS показало, что гены, участвующие в контроле клеточного цикла, роста и онкогенной трансформации, подавляются при LS, что, по-видимому, оказывает большое влияние на пролиферацию, апоптоз, реакцию на оксидативный стресс и т.д. [142].

В ряде работ показана связь системы ГР/ИФР-1 с выживаемостью реципиента и трансплантата [96, 107]. Так, была выявлена связь уровней ГР и ИФР-1 в крови взрослых реципиентов печени после трансплантации с выживаемостью в течение 3-х месяцев и 3-х лет [126]. А исследования, проведенные в нашем Центре, показали связь содержания ГР в крови детей-реципиентов печени с выживаемостью в течение 6-ти месяцев [8].

Значение гормона роста при трансплантации печени

В клинической практике измерение уровня гормона роста применяется в основном при обследовании больных с нарушениями роста [5, 91, 106]. Однако широкий спектр эффектов гормона роста позволяет предполагать и изучать возможности их использования для прогнозирования и диагностики состояния пациентов и при других заболеваниях, включая болезни печени [48, 139, 146].

Роль гормона роста при трансплантации печени детям заключается в регуляции антропометрических показателей, воздействии на функцию печени и иммунную систему, а также влиянии на качество и продолжительность жизни [17, 52, 80, 93, 129, 137, 141].

Несмотря на большое число исследований роли ГР у детей и взрослых, количество работ, посвященных влиянию ГР на результаты трансплантации печени детям незначительно [96, 106, 122]. Изучение нейрогуморальной регуляции функции трансплантата у детей-реципиентов печени представляет клинический и научный интерес, в том числе для определения возможности и целесообразности применения гормона роста в диагностических и терапевтических целях, а также для понимания связей между нейроэндокринной системой и факторами, влияющими на функцию пересаженной печени [61].

Уровень гормона роста в крови детей с заболеваниями печени может быть практически применим для оценки степени нарушения физического развития, а также для мониторинга восстановления гормональной оси ГР/ИФР-1 после трансплантации [8, 9, 10].

Большое значение имеет изучение роли гормона роста в нейрогуморальной регуляции функции трансплантированной печени у детей раннего возраста, так как оно откроет новые возможности оценки функциональной способности трансплантата неинвазивными методами, а также создаст вектор для развития персонализированной терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование

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 (60 месяцев) с терминальной стадией различных заболеваний печени. В структуру заболеваний входили: атрезия желчевыводящих путей (АЖВП, n=63), гипоплазия желчевыводящих путей (ГЖВП, n=10), прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВХ, n=10), синдром Алажилля (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.

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.

2.2 Методы обследования пациентов

Обследование пациентов до трансплантации печени проводилось по утвержденному протоколу, который приведен в таблице 4.

Таблица 4 - Протокол обследования детей-реципиентов печени перед трансплантацией

Прием врача-педиатра	Сбор и анализ анамнестических данных
	Физикальный осмотр
Лабораторные методы исследования	Биохимический анализ крови: билирубина и его фракции, АСТ, АЛТ, ГГТ, креатинин, мочевины, общий белок, альбумин, глюкоза + уровень микроэлементов для контроля их дефицита + уровень альфафетопротеина в сыворотке крови
	Общий анализ крови: эритроциты, тромбоциты, лейкоциты с подсчетом лейкоцитарной формулы, гемоглобин
	Определение характеристик свертывающей системы крови: уровень фибриногена, антитромбина-III, протромбиновый индекс, МНО, АЧТВ
	Кислотно-щелочное состояние, газовый и электролитный состав крови
	Группа крови и резус-фактор; маркеры вирусных гепатитов В, С, ВИЧ; реакция Вассермана; выявление ДНК цитомегаловируса в крови методом ПЦР
	Иммунологическое обследование: HLA-типирование (определение антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов), перекрестная лимфоцитотоксическая проба с донором
	Для реципиентов, готовящихся к трансплантации от АВО-несовместимого донора: определение титров естественных и иммунных антигрупповых антител
	Бактериологический посев биологических сред (моча, кровь, мокрота при ее наличии); клинический анализ мочи
Инструментальные методы исследования	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек
	Фиброэзофагогастродуоденоскопия
	Электро- и Эхо-кардиография
	Рентгенография грудной клетки, брюшной полости; компьютерная томография головного мозга, грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастным усилением
Консультации специалистов	Невролог, кардиолог, оториноларинголог и другие по показаниям

2.3 Подготовка детей-реципиентов печени к трансплантации

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 [12].

2.4 Трансплантация печени

Всем реципиентам, включенным в исследование, была проведена гепатэктомия с сохранением нижней полой вены с последующей имплантацией донорского фрагмента печени в ортотопическую позицию. Мониторинг характеристик кровотока проводился интраоперационно с помощью ультразвукового исследования. Реконструкция желчеотведения выполнялась после реваскуляризации трансплантата на выключенной петле тощей кишки.

2.5 Ведение пациентов в посттрансплантационном периоде

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. 7 первых послеоперационных суток проводился непрерывный мониторинг витальных функций с контролем КЩС венозной крови и водно-электролитных балансов каждые 6 часов. Протокол обследования реципиентов в раннем послеоперационном периоде представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Лабораторно-диагностические методы в раннем послеоперационном периоде

Обследование	Кратность проведения
КЩС венозной крови, контроль водно-электролитного баланса	1-7 сутки – 1 раз/6 часов 7-14 сутки – 1 раз/12 часов 14-21 сутки – 1 раз/24-48 часов Далее – по показаниям
Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы	1-10 сутки – 1 раз/24 часа 10-21 сутки- 1 раз/48 часов (в случае планового течения) Далее – по показаниям
Биохимический анализ крови	1-10 сутки – 1 раз/24 часа 10-21 сутки- 1 раз/48 часов (в случае планового течения) Далее – по показаниям
Коагулограмма	1-10 сутки – 1 раз/24 часа 10-21 сутки – 1 раз/48 часов (в случае планового течения) Далее – по показаниям
Концентрация уровня антигрупповых антител (в случае АВО-несовместимой трансплантации)	1-10 сутки – 1 раз/24 часа 10-21 сутки – 1 раз/48 часов (в случае планового течения) Далее –по показаниям
Концентрация такролимуса (через 12 часов после приема препарата)	1 раз/48 часов после введения препарата в терапию
Определение репликации цитомегаловируса в крови методом ПЦР	1-10 сутки – 1 раз/72 часа 10-21 сутки – 1 раз/1 неделю Далее – по показаниям

Продолжение таблицы 5 – Лабораторно-диагностические методы в раннем послеоперационном периоде

Обследование	Кратность проведения
Определение репликации вируса Эпштейна-Барр в крови методом ПЦР	1-21 сутки – 1 раз/2 недели Далее – по показаниям
Бактериологические посевы крови, мочи, удаленных внутрисосудистых катетеров и отделяемого дренажей (при наличии) с определением чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам	1-7 сутки – 1 раз/24 часа Далее – по показаниям
УЗ-доплерография с оценкой характеристик кровотоков по сосудам трансплантата печени	1-7 сутки – 1 раз/6 часов 8-10 сутки – 1 раз/24 часа Далее – 1 раз/48-72 часа, по показаниям
УЗИ трансплантата печени, органов брюшной полости, оценка наличия жидкости брюшной и плевральной полостей	1-10 сутки – 1 раз/24 часа Далее – по показаниям
Рентгенография органов грудной клетки	1-4 сутки – 1 раз/24 часа Далее – по показаниям
Другие (МСКТ, МРТ органов и систем, ФЭГДС, ангиография сосудов трансплантата и пр.)	По показаниям

2.6 Медикаментозное лечение в раннем послеоперационном периоде

В случае неосложненного течения раннего послеоперационного периода дети-реципиенты печени получали стандартную терапию в соответствии с протоколами НМИЦ ТИО:

- Иммуносупрессивную;
- 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.

Режим питания до 4 суток после трансплантации представлял собой энтеральную паузу, дотация питательных веществ осуществлялась внутривенно. Начиная с 5-х суток вводилось энтеральное кормление с малых объемов, с постепенным расширением по переносимости. После перехода на энтеральное питание введение лекарственных препаратов постепенно переводилось на пероральный режим.

Иммуносупрессивная терапия

Протокол иммуносупрессивной терапии, принятый в НМИЦ ТИО, включает:

1. Индукцию иммуносупрессии: интраоперационно при реперфузии трансплантата, всем реципиентам вводился базиликсимаб в стандартной дозе и метилпреднизолон в расчетной дозе 10 мг/кг. На 4-е сутки после операции проводилось второе введение базиликсимаба, в соответствии со стандартной схемой введения препарата.
2. Поддерживающую иммуносупрессивную терапию: ингибиторы кальциневрина (такролимус или циклоспорин А), глюкокортикостероиды, препараты микофеноловой кислоты (по показаниям).

Целевая концентрация такролимуса в крови в первый месяц после трансплантации составляла 7-10 нг/мл.

2 пациента из вошедших в исследование получили также сеансы плазмафереза после трансплантации от АВО-несовместимого донора в связи с ростом уровня антигрупповых антител.

Противопоказанием к назначению или пролонгированному применению глюкокортикостероидных препаратов было развитие осложнений со стороны кишечника (перфорация, свищ, кровотечение) и/или тяжелых инфекционных осложнений.

При появлении признаков реакции отторжения трансплантата, иммуносупрессивная терапия усиливалась, в зависимости от степени выраженности лабораторных отклонений проводилась пульс-терапия глюкокортикостероидами в расчетной дозе 20 мг/кг веса в сутки в течение 3 дней с постепенным последующим снижением, вводились препараты микофеноловой кислоты, а целевая концентрация такролимуса повышалась до 10-12 нг/мл.

2.7 Определение концентрации гормона роста

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.

На рисунке 5 изображен пример стандартной калибровочной кривой, выстроенной с помощью 6 последовательно разведенных калибраторов.

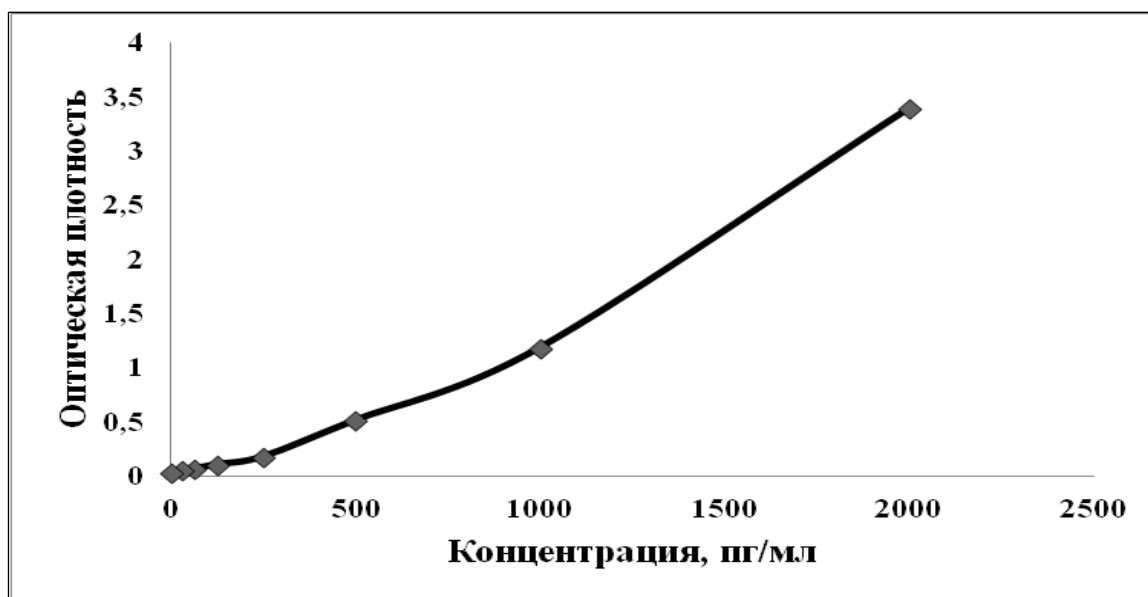


Рисунок 5 - Пример стандартной калибровочной кривой, выстроенной с помощью 6 последовательно разведенных калибраторов, для измерения биомаркеров

2.8 Определение диагностической эффективности гормона роста

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. Согласно общепринятой методике, чувствительность теста определяли как долю больных с положительным тестом среди всех заболевших, а специфичность теста определяли как долю здоровых с отрицательным тестом среди всех здоровых.

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). Точность метода – это доля правильных результатов, отношение числа истинно положительных и истинно отрицательных результатов к общему числу обследованных. Прогностичность положительного результата - вероятность заболеть при положительном тесте, доля истинно положительных ко всем положительным. Прогностичность отрицательного результата – вероятность не заболеть при отрицательном тесте, доля истинно отрицательных ко всем отрицательным данным теста [10].

2.9 Статистический анализ

Обработка полученных данных выполнялась с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel с пакетом прикладных программ для научно-технических расчетов IBM SPSS STATISTICS 20 (IBM SPSS Inc., США). 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 Краскала-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.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ИХ СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ГОРМОНА РОСТА

В настоящей главе представлен анализ клинических показателей у детей раннего возраста с заболеваниями печени до трансплантации. Приведено описание этиологических факторов заболеваний печени, распределение пациентов по полу и возрасту, оценка тяжести состояния по шкале PELD.

Представлен анализ уровня ГР у детей с заболеваниями печени до трансплантации и практически здоровых детей того же возраста; проведен сравнительный анализ связи уровня ГР с клиническими показателями детей с печеночной недостаточностью.

3.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

В описанное нами исследование были включены 104 ребенка в возрасте до 5-ти лет (Таблица 6) с терминальной стадией различных заболеваний печени. В структуру заболеваний входили: атрезия желчевыводящих путей (АЖВП, n=63), гипоплазия желчевыводящих путей (ГЖВП, n=10), прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВХ, n=10), синдром Алажилля (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, гепатобластома, аномалия развития воротной вены.

Таблица 6 – Характеристика реципиентов, включенных в исследование

Всего (n,%)	104 (100%)
Пол (n,%)	
-мужской	43 (41,3%)
-женский	61 (58,7%)
Оценка по шкале PELD	16,9±8,5
Возраст, лет	1±1,1
Вес, кг	8±2,3
Рост, см	71,3±8,3
Диагноз (n,%):	
Атрезия желчевыводящих путей	63 (60,6%)
Гипоплазия желчевыводящих путей	10 (9,6%)
Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза	10 (9,6%)
Синдром Алажилля	7 (6,7%)
Болезнь и синдром Кароли	5 (4,8%)
Другие (дефицит альфа-1 антитрипсина, в том числе 1 фульминантная форма, тирозинемия, синдром Криглера-Найяра, болезнь Гирке, гепатобластома, аномалия развития воротной вены)	9 (8,7%)
Совместимость донора и реципиента по системе ABO (n,%):	
ABO-совместимые	85 (81,7%)
ABO-несовместимые	19 (18,3%)

*PELD – Pediatric End-stage Liver Disease

Средний возраст реципиентов составил $1\pm 1,1$ (медиана 0,67) лет, средний вес на момент проведения трансплантации – $8\pm 2,3$ (медиана 7) кг.

С целью оценки состояния и стратификации рисков летальности до трансплантации использовалась шкала PELD (The Pediatric End-stage Liver Disease), которая применяется у детей до 12 лет для оценки тяжести печеночной недостаточности и вероятной выживаемости в течение 3 месяцев, и была разработана для объективного определения приоритетности кандидатов на трансплантацию печени у детей. Аналогично шкале MELD (Model End-stage Liver Disease), оценка по шкале PELD рассчитывается с учетом уровня маркеров функции печени (альбумина, билирубина и международного нормализованного отношения протромбинового времени) и задержки роста [38]. Среднее значение по шкале PELD у выбранных реципиентов составило $16,9\pm 8,5$ баллов (медиана 17,3).

Трансплантация проводилась пациентам с терминальной стадией болезни печени в исходе следующих заболеваний: атрезия желчевыводящих путей (АЖВП, $n=63$), гипоплазия желчевыводящих путей (ГЖВП, $n=10$), прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВХ, $n=10$), синдром Алажилля ($n=7$), болезнь и синдром Кароли ($n=5$), а также других заболеваний, обозначенных как «остальные» ($n=9$), число которых не превышало 3х случаев: дефицит альфа-1 антитрипсина, в том числе фульминантная форма, синдром Криглера-Найяра, тирозинемия, болезнь Гирке, гепатобластома, аномалия развития воротной вены.

Структура заболеваний детей – потенциальных реципиентов печени представлена на рисунке 6.

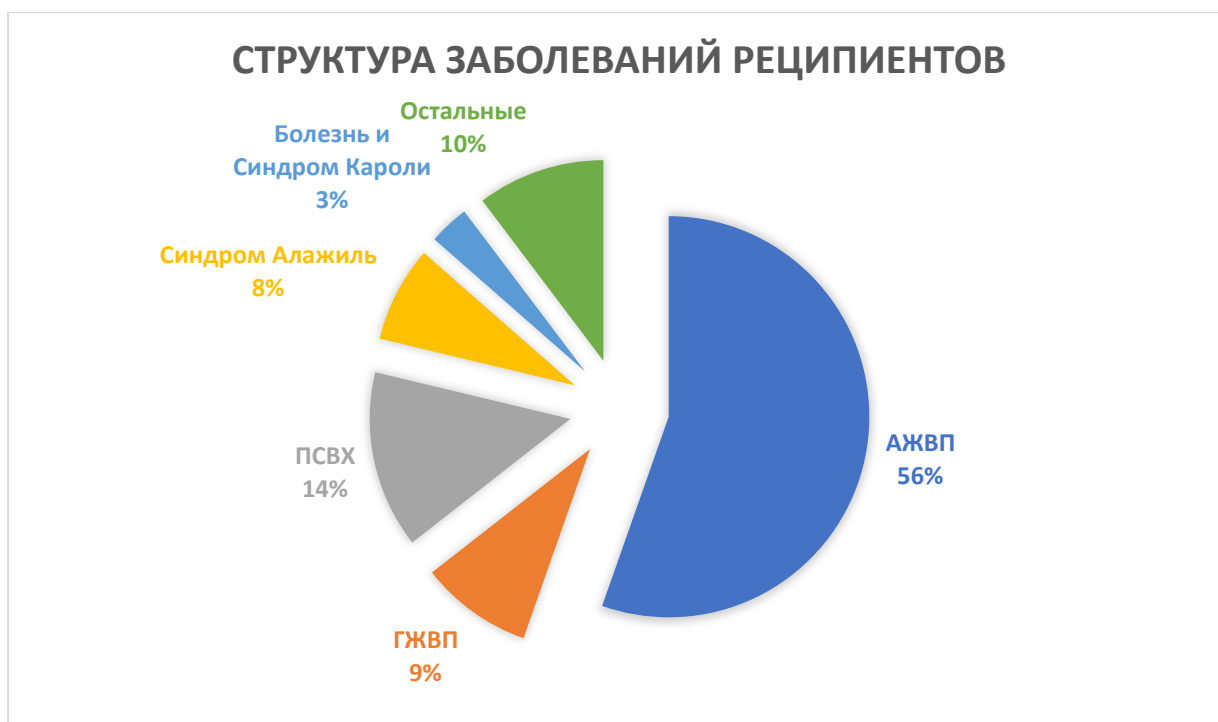


Рисунок 6 – Структура заболеваний детей – потенциальных реципиентов печени (АЖВП – атрезия желчевыводящих путей, ГЖВП – гипоплазия желчевыводящих путей, ПСВХ – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз)

Наиболее частыми этиологическими факторами цирроза печени у пациентов, вошедших в исследование, стали холестатические заболевания гепатобилиарной системы (91,3%, n=95), включающие врожденные пороки развития желчевыводящих путей (атрезия и гипоплазия), а также синдромальную билиарную гипоплазию в структуре синдрома Алажилль, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз и кистозные болезни печени (болезнь и синдром Кароли). Следующими по частоте встречаемости (6,7%, n=7) стали метаболические заболевания (дефицит альфа-1 антитрипсина, в том числе фульминантная форма, синдром Криглера-Найяра, тирозинемия, болезнь Гирке). Гепатобластома и аномалия развития воротной вены встречались в 1 случае каждый (1%).

В зависимости от совместимости донора и реципиента по группе крови системы АВО, все выполненные трансплантации были разделены на 3 группы (таблица 7): АВО-идентичные, АВО-совместимые, АВО-несовместимые (рисунок 7).

Таблица 7 - Виды выполненных трансплантаций в зависимости от совместимости с донором по группе крови системы АВО

Совместимость по группе крови АВО	Число пациентов, (n)	%
Совместимые	25	24
Несовместимые	19	18,3
Идентичные	60	57,7

Основную часть составили АВО-идентичные трансплантации (57,7%) – группа крови донора и реципиента совпадала, следующими по частоте встречаемости (24%) стали АВО-совместимые трансплантации (в этом случае донором был человек с группой крови не идентичной, но совместимой с группой крови реципиента). Реже всего встречались АВО-несовместимые трансплантации (18,3%), при которых в до- и послеоперационном периоде проводился регулярный мониторинг уровня антигрупповых антител в сыворотке крови реципиентов.

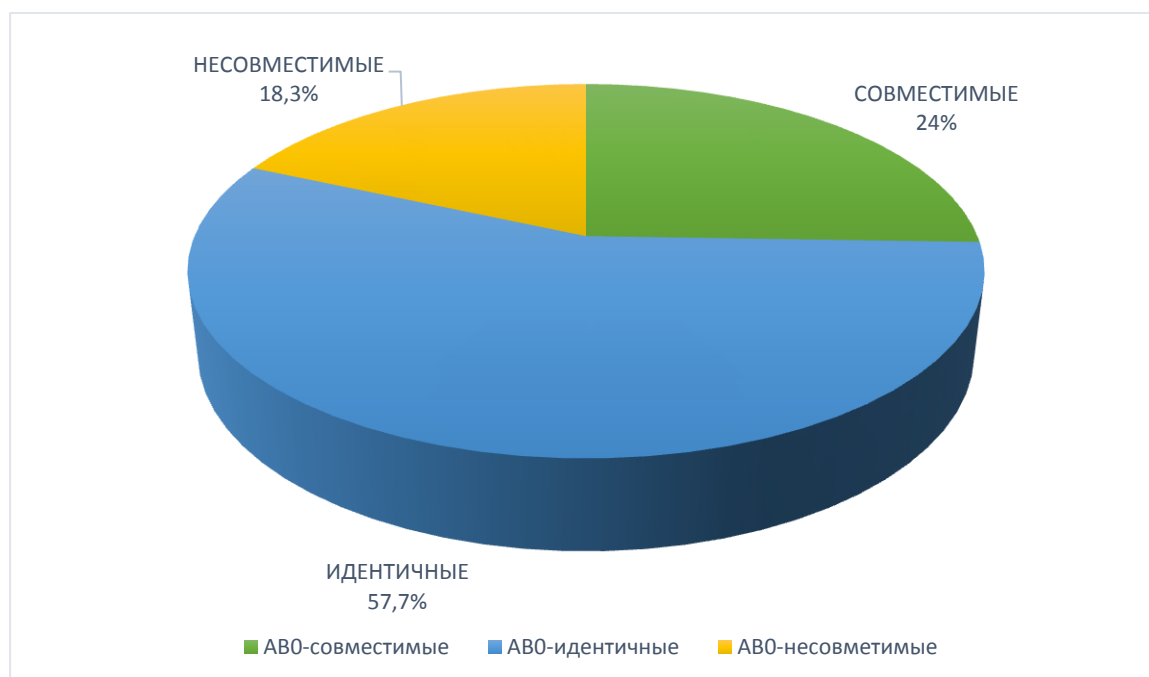


Рисунок 7 – Виды выполненных трансплантаций в зависимости от совместимости по группе крови (АВО)

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 (таблица 8).

Таблица 8 - Виды доноров фрагмента печени для пациентов, включенных в исследование

<i>Вид донора фрагмента печени</i>	Число пациентов, (n)	%
Родственный	100	96,1
Посмертный	4	3,9

Основную часть составили трансплантации от родственного донора.

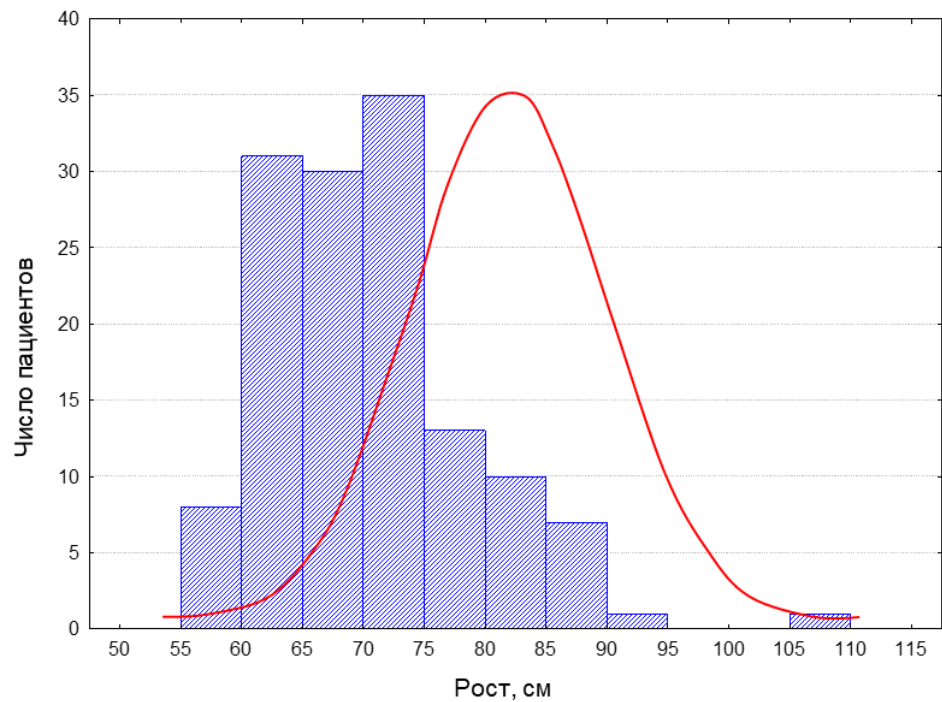
Во всех случаях фрагмент трансплантированной печени был представлен левым латеральным сектором, что обусловлено антропометрическими показателями и возрастом реципиентов к моменту трансплантации.

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

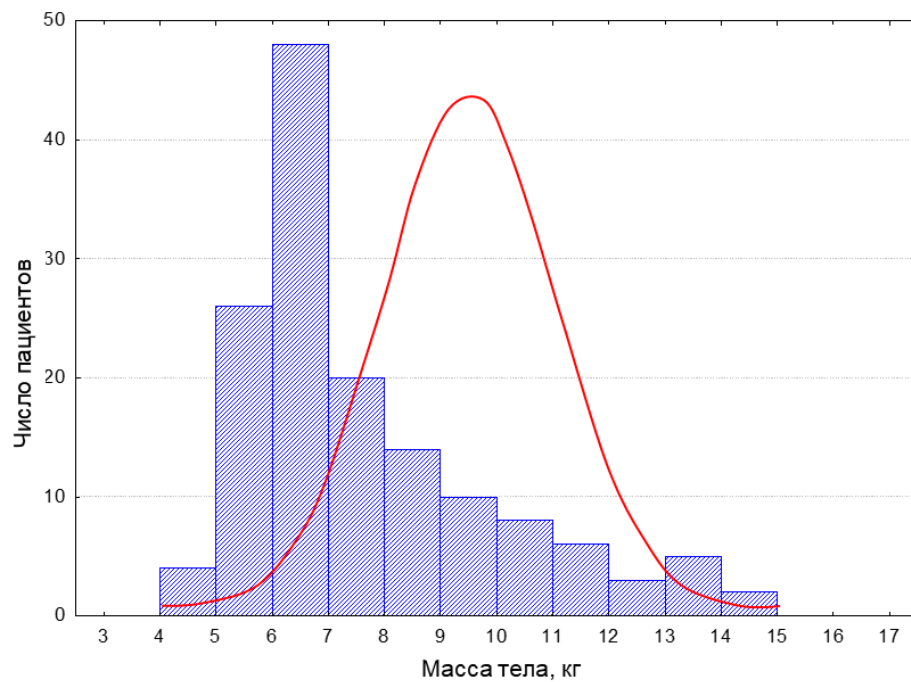
Возраст и половой состав детей-реципиентов, включенных в исследование, и детей в группе сравнения не различалась ($p = 0,78$ и $p = 0,84$, соответственно). В группу сравнения вошли 16 практически здоровых детей, 9 мальчиков и 7 девочек, проходивших обследование после лечения дисбактериоза кишечника. Медиана возраста детей в группе сравнения составляла 12 (6-25) месяцев.

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, $p = 0,00$.

Гистограмма распределения роста и веса тела пациентов по сравнению с кривой долженствующих параметров на основании критериев ВОЗ для детей того же возраста представлена на рисунке 8.



А



Б

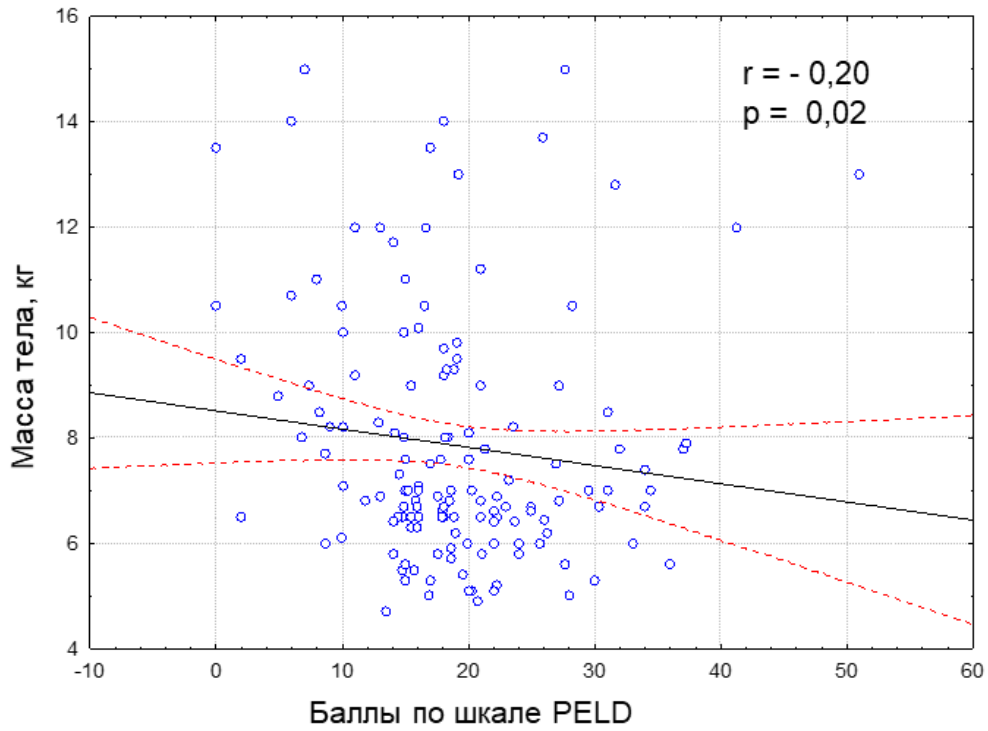
Рисунок 8 - Гистограмма распределения роста (А) и веса тела (Б) детей с заболеваниями печени в сравнении с кривой нормального распределения

Гистограммы распределения роста и веса у детей с заболеваниями печени значительно отличаются от кривых нормального распределения и смещены в область низких значений.

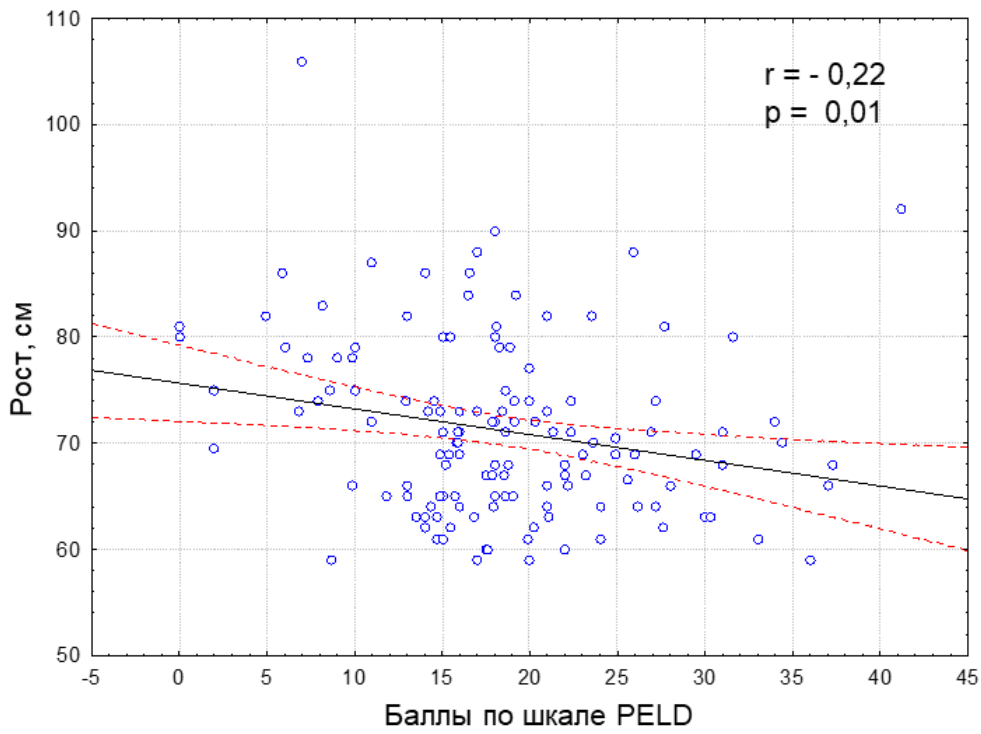
В настоящем исследовании у детей с заболеваниями печени выявлена значительная задержка роста и веса тела по сравнению со здоровыми детьми, что наиболее вероятно связано с тяжелым заболеванием печени и обусловлено сочетанием различных факторов, включая синдром мальабсорбции питательных веществ в кишечнике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

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

Для оценки наличия корреляции антропометрических показателей с исходной тяжестью состояния пациентов, проведен анализ связи роста и веса детей до трансплантации печени с величиной оценки по шкале PELD (рисунок 9).



А



Б

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

Как видно на графиках, 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.

Полученный результат позволяет предполагать, что наряду с другими изменениями, имеет место нарушение гормональной регуляции роста у детей данной группы.

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

Уровень 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, $p = 0,001$. Данные о концентрации ГР представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (рисунок 10).

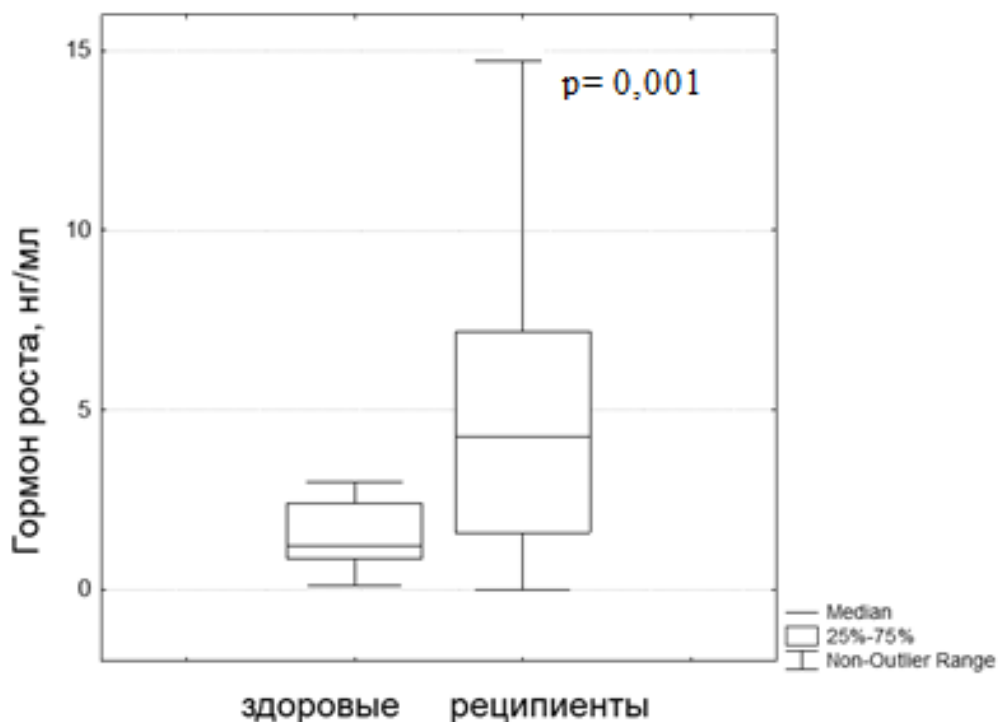
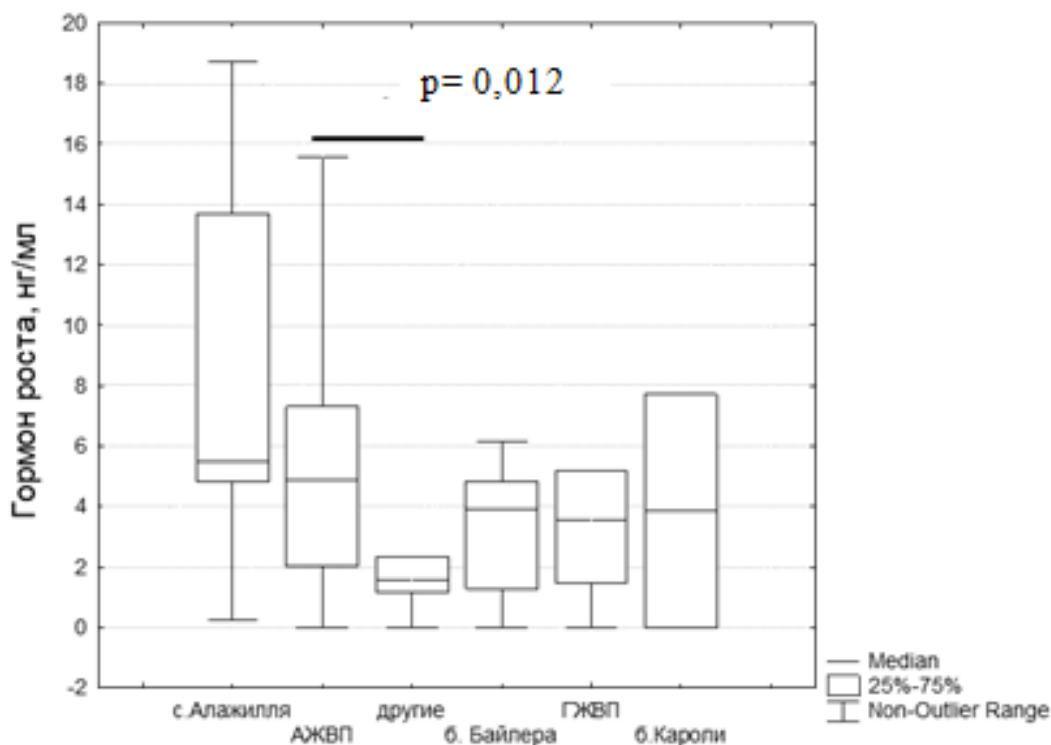


Рисунок 10 – Уровень гормона роста в крови здоровых детей и с заболеванием печени

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 11).



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

Рисунок 11 – 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 АЖВП 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), $p=0,012$.

Также был проведен сравнительный анализ содержания гормона роста в крови детей разного пола с заболеваниями печени (рисунок 12).

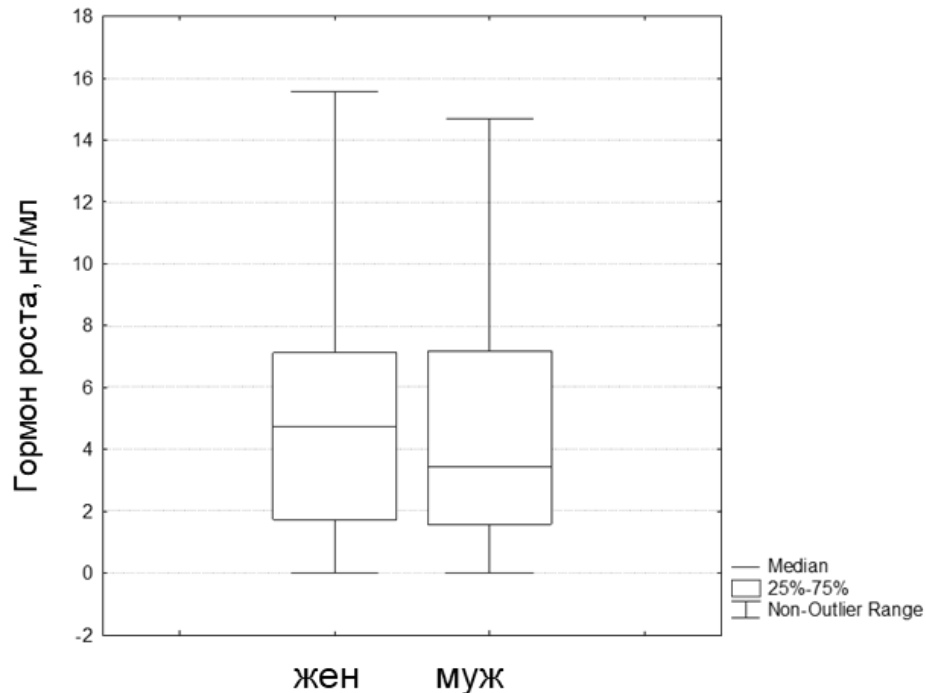


Рисунок 12 - Уровень гормона роста в крови детей с заболеваниями печени в зависимости от пола

Полученный результат показал, что содержание гормона роста не зависело от пола пациента.

В представленном разделе настоящего исследования установлено, что дети, страдающие терминальной печеночной недостаточностью в исходе врожденных и наследственных заболеваний, имеют дефицит роста и массы тела; при сравнении с аналогичными показателями у здоровых детей того же возраста.

Выраженность отставания в росте и массе тела у детей – потенциальных реципиентов печени зависит от тяжести заболевания печени: имеет место корреляция величины этих показателей с оценкой по шкале PELD.

И, наконец, 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.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ-РЕЦИПИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ И ИХ СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ГОРМОНА РОСТА

В настоящей главе представлена характеристика течения послеоперационного периода у детей-реципиентов печени. Полученные результаты проанализированы и сопоставлены с данными клинических обследований, лечением и уровнем ГР.

4.1 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%), и включали следующие варианты: иммунологические (отторжение трансплантата) – 9 (8,7%), инфекционные – 36

(34,6%), сосудистые (стеноз, тромбоз либо кровотечение из сосудов трансплантата) – 18 (17,3%), билиарные осложнения (неполный наружный желчный либо желчно-тонкокишечный свищ, стриктура билиодигестивного анастомоза) – 30 (28,9%), также кишечная непроходимость или перфорация тонкой либо толстой кишки – 7 (6,7%) и другие осложнения (дыхательная недостаточность, в т.ч на фоне ателектазов сегментов или долей одного или обоих легких, легочное или желудочно-кишечные кровотечения) – 16 (15,3%). Дисфункция трансплантата в позднем послеоперационном периоде развилась у 8 пациентов (7,7%). Структура осложнений представлена на рисунке 13.

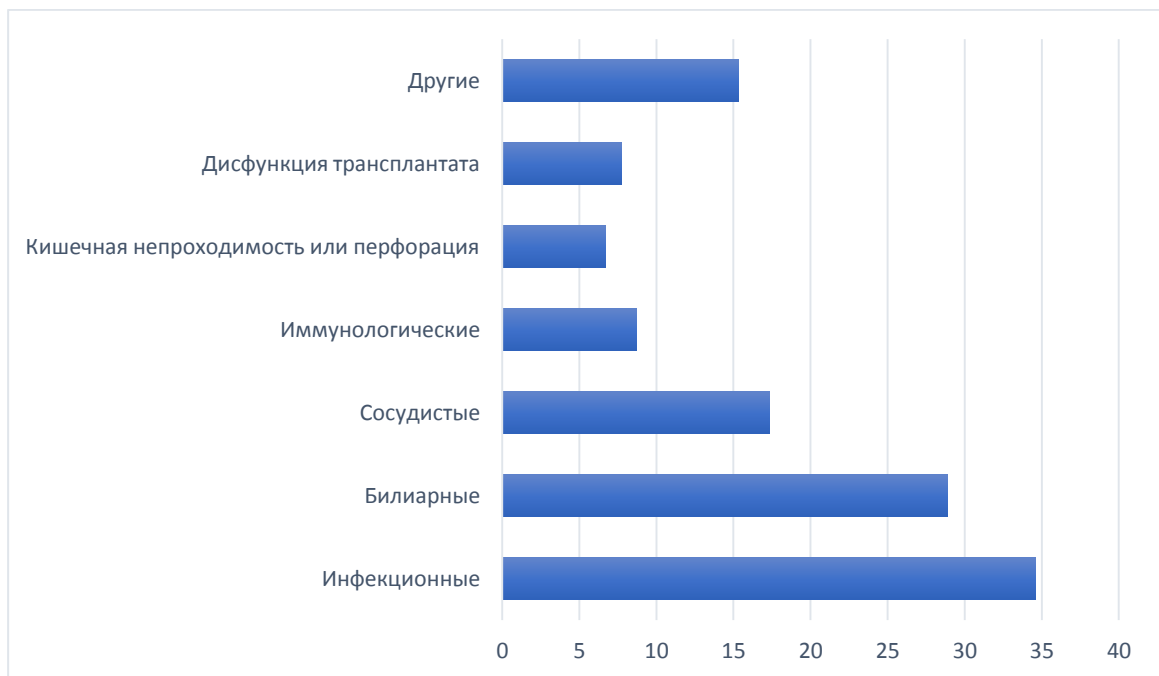


Рисунок 13 – Структура осложнений в посттрансплантационном периоде у пациентов, включенных в исследование

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.

У 9 реципиентов после трансплантации развилось острое отторжение трансплантата печени. Диагноз был установлен на основании клинико-лабораторных данных (повышение уровня печеночных трансаминаз и/или сывороточного билирубина; клинически – иктеричность кожи и склер, ахолия/гипохолия стула, иногда кожный зуд).

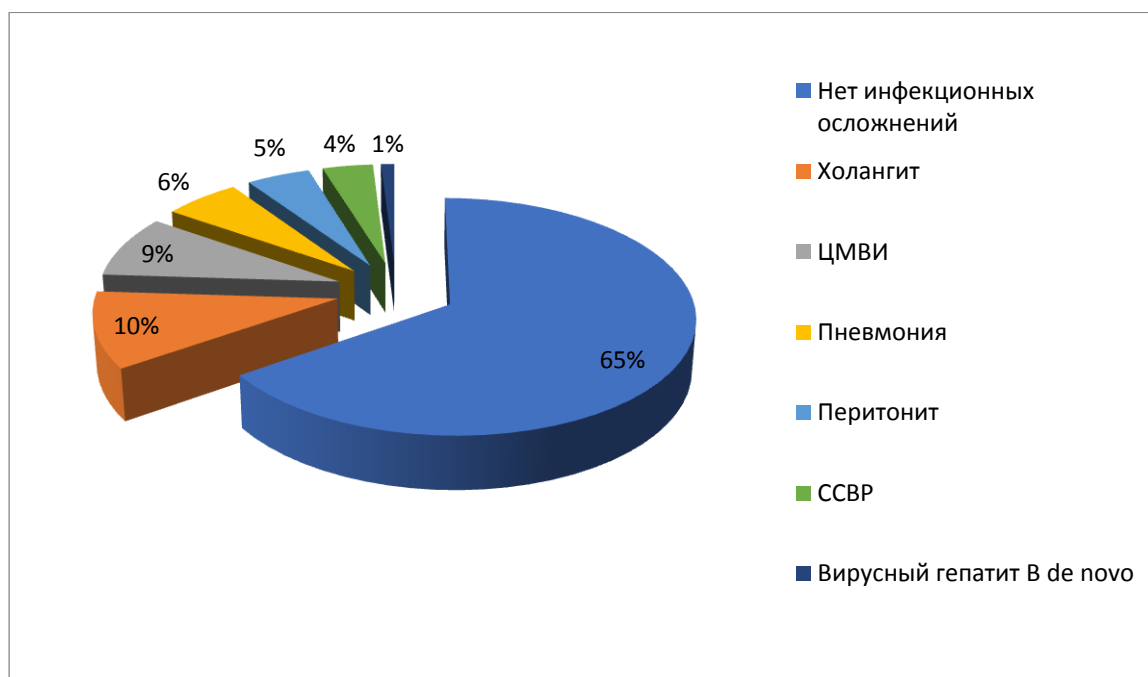
Среди данной группы пациентов было 4 мальчика (44,4%) и 5 девочек (55,6%), трансплантации были выполнены по поводу холестатических болезней (АЖВП, ГЖВП, ПСВХ) 7 пациентам (77,8%), 1 пациенту (11,1%) трансплантация проведена по поводу болезни Гирке и 1 (11,1%) – по поводу фульминантной формы недостаточности альфа-1-антитрипсина. 7 реципиентов (77,8%) получили фрагмент печени от АВ0-совместимых доноров, 2 (22,2%) – от АВ0-несовместимых.

У одного пациента, получившего трансплантат от донора, несовместимого по группе крови, отторжение трансплантата печени было связано с ростом уровня группоспецифических антител, что потребовало проведение аппаратного обменного плазмазамещения (процедуры плазмафереза) с использованием СЗП АВ(IV) группы, благодаря чему достигнута полная элиминация антигрупповых антител. Всем пациентам проводилась «пульс-терапия» высокими дозами глюкокортикоидов с последующей постепенной редукцией дозы. Впоследствии, при отсутствии противопоказаний, пациенты получали 3-компонентную иммуносупрессивную терапию с применением такролимуса, микофеноловой кислоты и глюкокортикостероидов.

Инфекционные осложнения встречались наиболее часто у пациентов, включенных в наше исследование. Помимо стандартных факторов риска развития инфекционных осложнений, таких как функциональная незрелость ряда систем органов у детей первого года жизни и длительное пребывание в стационаре, у пациентов после трансплантации риск развития инфекций обусловлен проводимой иммуносупрессивной терапией.

В раннем послеоперационном периоде (в первый месяц после трансплантации) инфекционные осложнения развились у 36 пациентов (34,6%). Структуру инфекционных осложнений составили: бактериальная кишечная инфекция с развитием холангита у 11 детей (10,6%), бактериальная пневмония – у 6 (5,8%), генерализованная системная инфекция с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР) – у 4 (3,8%), развитие перитонита на фоне перфорации/непроходимости кишечника – у 5 (4,8%), ЦМВ-инфекция – у 9;

8,6%), и у 1 пациента (1%) в позднем послеоперационном периоде был выявлен вирусный гепатит В *de novo*. Структура инфекционных осложнений представлена на рисунке 14.



*ССВР - синдром системной воспалительной реакции, ЦМВИ - цитомегаловирусная инфекция

Рисунок 14 – Структура инфекционных осложнений после трансплантации

Структура хирургических осложнений посттрансплантационного периода включала сосудистые осложнения (тромбоз, стеноз либо кровотечение из сосудов трансплантата) у 18 детей (17,3%), билиарные (неполный наружный желчный либо желчно-тонкокишечный свищ, стриктура билиодигестивного анастомоза) – у 30 (28,9%), а также кишечная непроходимость или перфорация тонкой либо толстой кишки – у 7 (6,7%).

В случае сосудистых осложнений 12 пациентам из 18 (66,7%) была проведена эндоваскулярная ангиопластика, еще 4 пациентам (22,2%) потребовалось выполнение репапаротомии с реконструкцией сосудистых анастомозов. После всех вмешательств (как релапаротомии, так и эндоваскулярных методик) пациентам проводилась перманентная гепаринизация под контролем АЧТВ в соответствии со стандартным протоколом НМИЦ ТИО под контролем доплерометрии кровотоков трансплантата. Еще у 2 детей (11,1%)

произошла реканализация тромбоза печеночной артерии на фоне перманентной гепаринизации без хирургической коррекции.

Билиарные осложнения – наиболее частая группа хирургических осложнений послеоперационного периода у реципиентов детского возраста. 5 пациентам из 30 (16,7%) в этой группе потребовалась релапаротомия с проведением реконструкции билиарного анастомоза ввиду развития желчного перитонита. В остальных случаях положительная динамика достигалась с помощью консервативной терапии, пункции и дренирования брюшной полости.

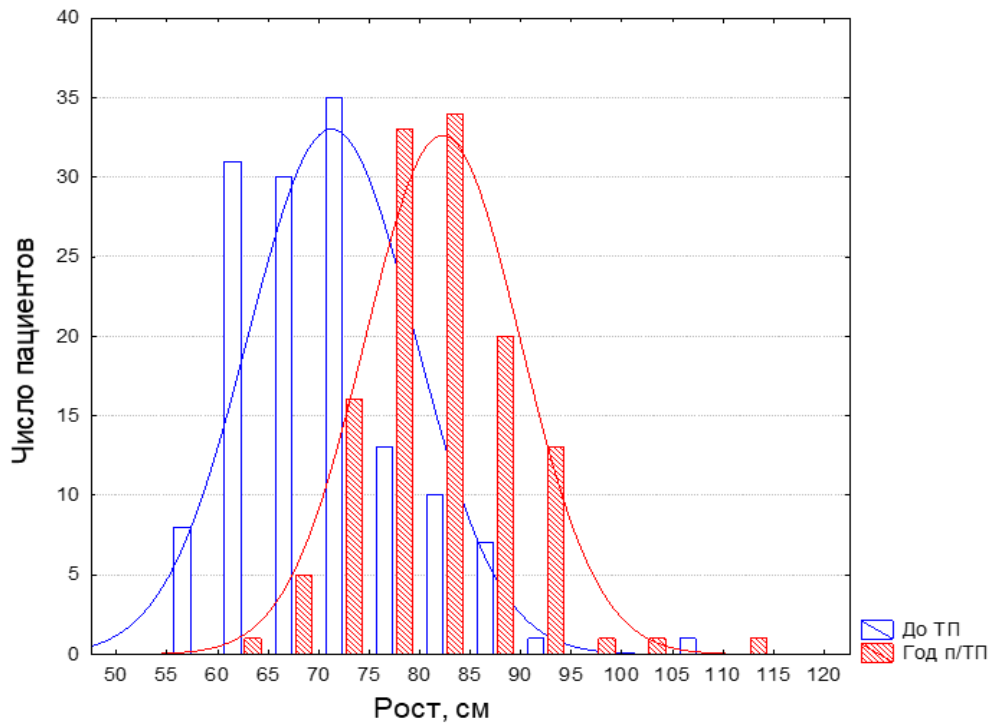
Также абсолютным показанием к релапаротомии в целях восстановления проходимости и целостности кишечника служила кишечная непроходимость либо перфорация кишки ($n = 7$, 6,7%).

Таким образом, у 55,8% пациентов, включенных в исследование, отмечено развитие тех или иных осложнений послеоперационного периода, что потребовало проведение консервативной терапии либо хирургического вмешательства; летальный исход зафиксирован у 21,2% пациентов за весь период наблюдения.

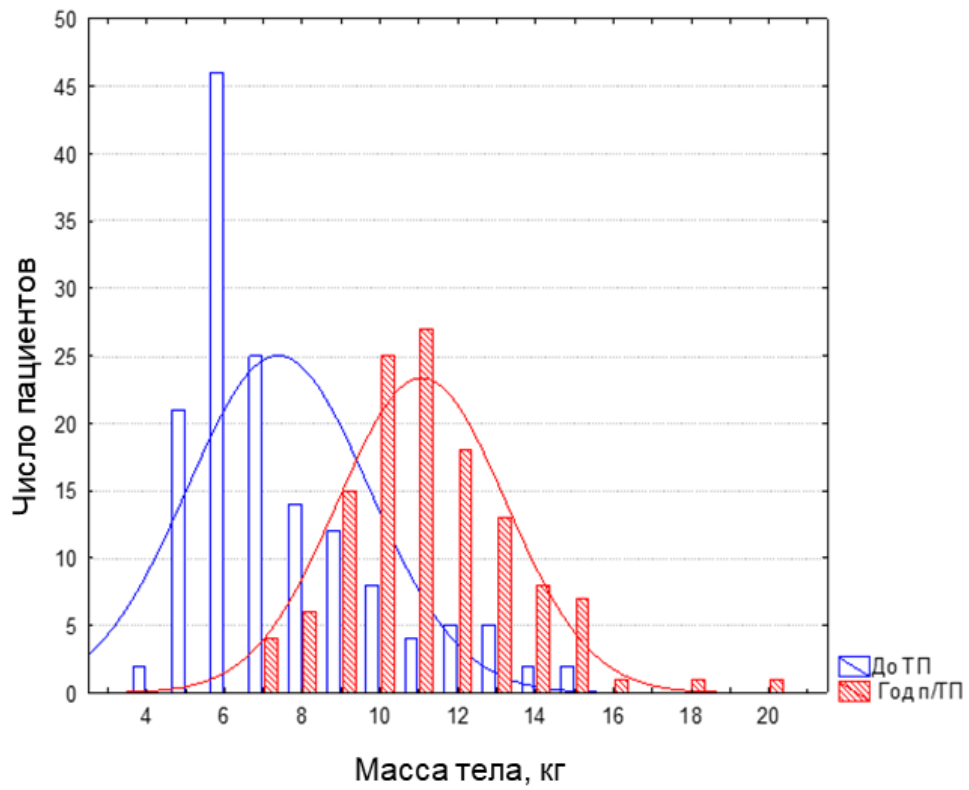
4.2 Анализ изменения антропометрических показателей детей-реципиентов печени после трансплантации

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 [143]. На рисунке 15 представлены изменение гистограммы распределения роста и веса тела обследованных детей через год после операции.



А



Б

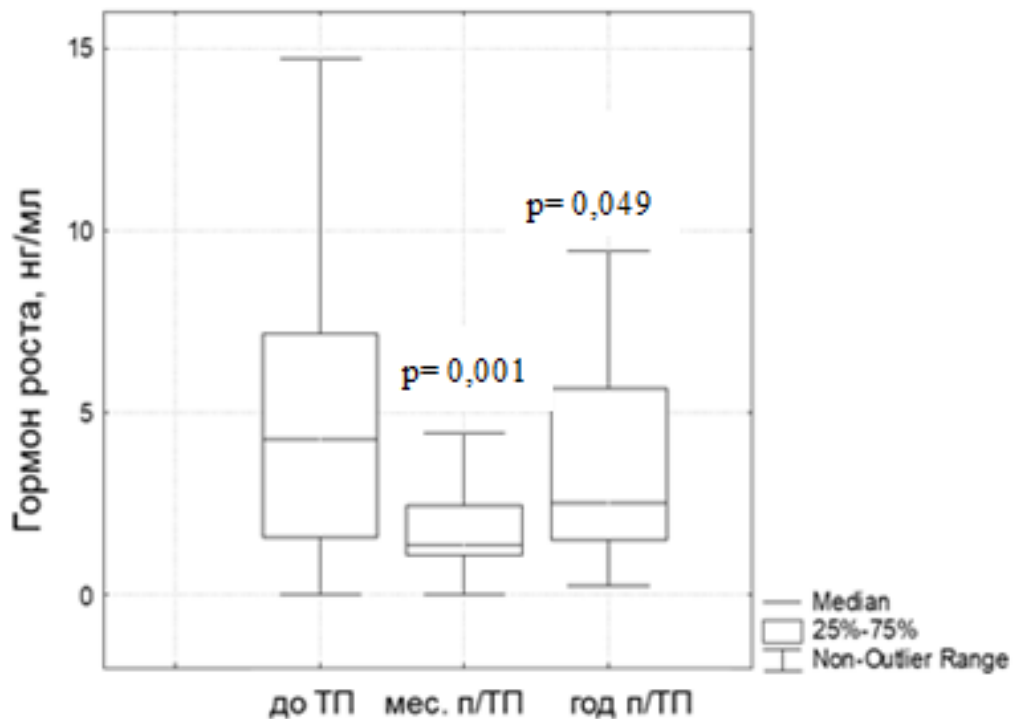
Рисунок 15. Изменение гистограммы распределения роста (А) и массы тела (Б) детей-реципиентов через год после трансплантации печени

Представленные на гистограмме результаты демонстрируют изменение роста и веса детей через год, а также нормализацию гистограмм распределения антропометрических показателей.

4.3 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.

На рисунке 16 представлены результаты исследования содержания роста гормона в плазме крови детей после трансплантации печени.



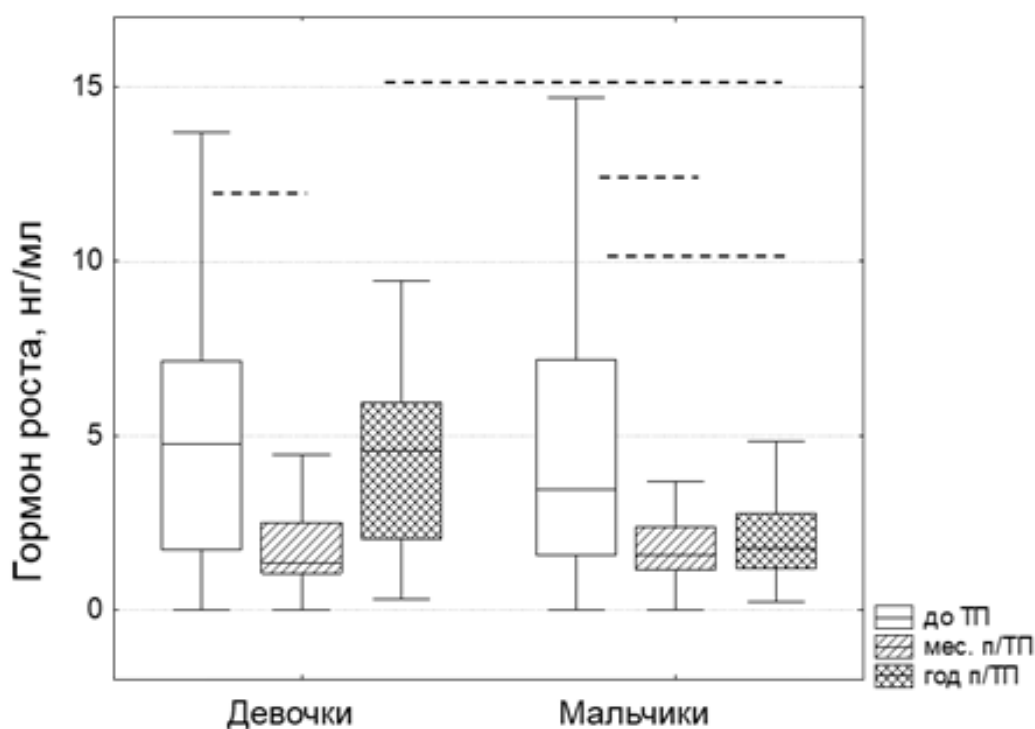
* ТП – трансплантация печени

Рисунок 16 - 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 ($p = 0,67$).

Учитывая роль гормона роста в половом созревании, был проведен сравнительный анализ изменения уровня гормонов в крови пациентов до и после трансплантации в зависимости от пола пациента.

Исследование содержания гормона роста у реципиентов после трансплантации выявил значимые различия у девочек и мальчиков (рисунок 17).



* ТП – трансплантация печени

Рисунок 17 - Динамика содержания гормона роста в крови детей после трансплантации печени в зависимости от пола

Проведенный анализ показал, что уровень гормона роста в крови девочек и мальчиков не различался до ТП - 4,7 (1,7-7,2) нг/мл и 3,4 (1,5-7,2) нг/мл, соответственно, $p = 0,41$, и через месяц после нее - 1,4 (1,1-2,5) нг/мл и 1,6 (1,2-

2,4) нг/мл, соответственно, $p = 0,8$. Тогда как через год после операции содержание гормона в крови девочек было достоверно выше, чем у мальчиков - 4,6 (2,1-5,9) нг/мл и 1,8 (1,2-2,8) нг/мл, соответственно, $p = 0,002$.

Анализ связи уровня гормона роста с антропометрическими показателями через год после проведенной трансплантации печени показал, что уровень гормона роста достоверно коррелирует с весом тела ($r=-0,27$, $p=0,046$) – чем больше вес тела, тем ниже уровень гормона роста в крови. Корреляция уровня гормона роста с ростом пациентов также была отрицательной, но не достигала статистической значимости ($r=-0,20$, $p=0,143$).

4.4 Определение уровня гормона роста у детей-реципиентов после трансплантации и анализ его связи с клиническими событиями

Исследованные уровни гормона роста после выполненной трансплантации в различные сроки отличались между собой у пациентов с различным течением послеоперационного периода. Был проведен сравнительный анализ между группами реципиентов, сформированных, исходя из этиологии наблюдавшихся осложнений.

Концентрация ГР до трансплантации, а также спустя месяц и год после проведенного оперативного лечения были проанализированы в группах пациентов с развившимися эпизодами отторжения трансплантата, инфекционными, билиарными осложнениями (формированием желчных свищей и стриктур билиодигестивного анастомоза), тромбозами и кровотечениями, а также дисфункцией трансплантированной печени.

Анализ связи уровня ГР в различные сроки с развитием осложнений после трансплантации печени по Спирману (для непараметрических переменных) показал, что уровень ГР до и через месяц после ТП достоверно коррелирует с развитием сосудистых и билиарных осложнений, соответственно (таблица 9).

Таблица 9 - Корреляция уровней гормона роста в плазме крови реципиентов с осложнениями после трансплантации печени

Осложнения	Коэффициент корреляции с уровнем гормона роста		
	до трансплантации печени	месяц после трансплантации печени	год после трансплантации печени
Отторжение трансплантата	0,08	-0,18	-0,19
Дисфункция трансплантата	-0,13	0,14	0,07
Инфекционные осложнения	-0,04	0,17	0,02
Билиарные осложнения	0,19	0,28*	-0,08
Сосудистые осложнения	-0,34*	0,17	0,03

* – $p < 0,05$

Полученные результаты показали, что частота развития сосудистых осложнений после трансплантации печени имеет достоверную отрицательную корреляцию средней силы с уровнем гормона роста в крови на этапе до проведения операции. Тогда как развитие билиарных осложнений коррелировало с концентрацией ГР в крови детей через месяц после выполнения ТП.

Однако, с учетом влияния множества факторов на развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде, необходимо дальнейшее изучение роли ГР в связи с клиническими событиями раннего посттрансплантационного периода, с исследованием большей выборки пациентов и тщательной оценкой индивидуальных особенностей реципиентов перед трансплантацией и интраоперационно.

Результаты, приведенные в настоящей главе, 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.

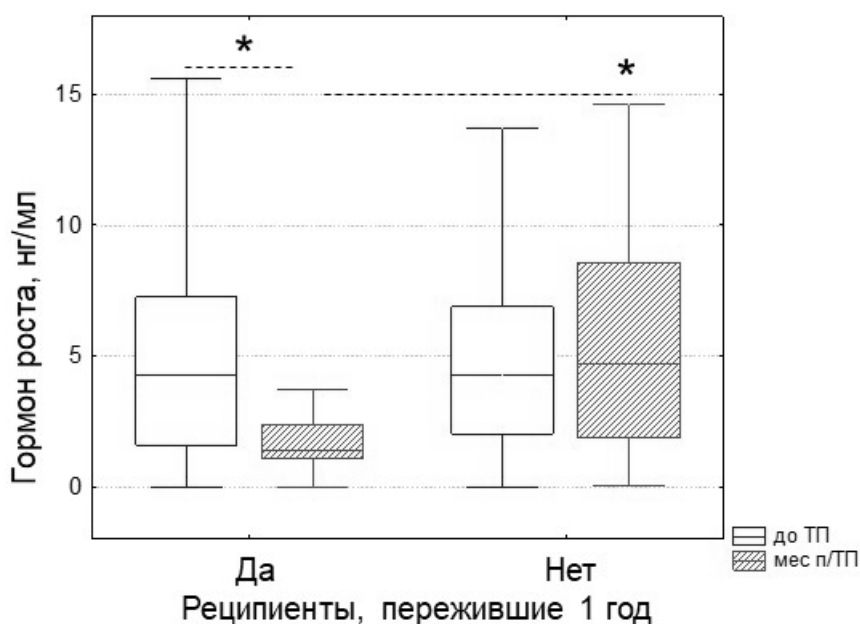
Позитивная динамика роста и веса детей после трансплантации происходит на фоне снижения концентрации гормона роста в крови. Уровень гормона роста в крови у детей-реципиентов спустя год после трансплантации печени в среднем не отличается от такового у здоровых детей.

Анализ позитивной динамики уровня гормона роста у детей с различным течением посттрансплантационного периода позволил выявить различия у реципиентов, связанные с посттрансплантационными осложнениями, однако, с учетом влияния множества факторов на развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде, необходимо дальнейшее изучение роли ГР в связи с клиническими событиями раннего посттрансплантационного периода, с исследованием большей выборки пациентов и тщательной оценкой индивидуальных особенностей реципиентов перед трансплантацией и интраоперационно.

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОРМОНА РОСТА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ

5.1 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. Содержание гормона роста в крови реципиентов до трансплантации не было связано с результатами трансплантации через год ($r = 0,03$, $p = 0,32$). Данные о содержании ГР до и через месяц после трансплантации в плазме крови реципиентов, переживших и не переживших год, представлены на рисунке 18.



*ТП – трансплантация печени

Рисунок 18 – 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 непереживших.

5.2 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 19).

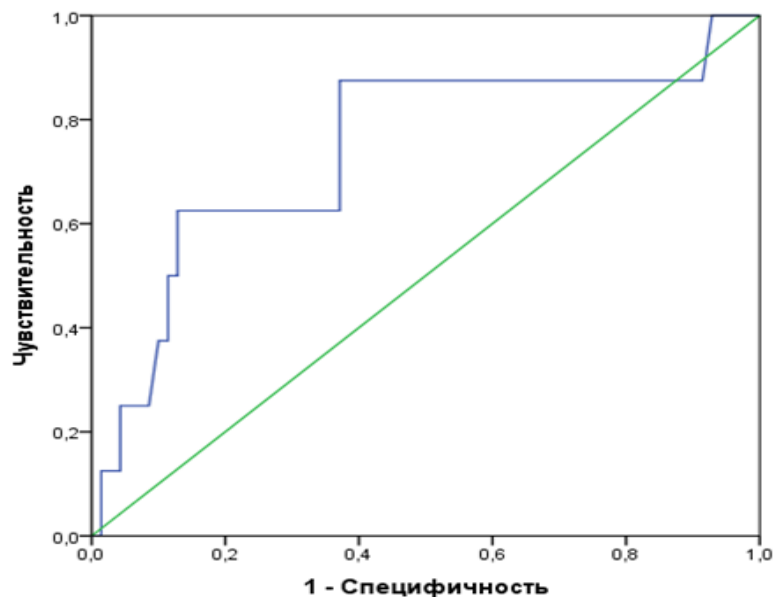


Рисунок 19 – ROC анализ концентрации гормона роста в плазме крови детей-реципиентов через месяц после трансплантации печени для оценки ее результатов, $AUC=0,74\pm 0,10$; 95% ДИ 0,54-0,95, $p < 0,05$

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 20).

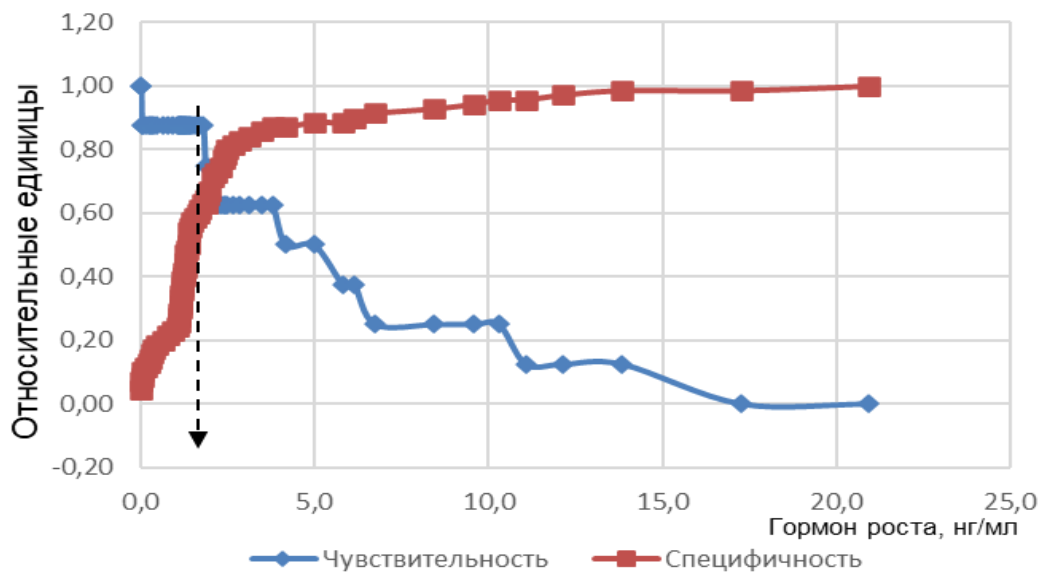


Рисунок 20 – Зависимость чувствительности и специфичности теста от уровня гормона роста в крови детей-реципиентов через месяц после трансплантации печени

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 10 представлены рассчитанные информативные характеристики теста.

Таблица 10 – 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 ± 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 ± 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 фрагмента 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.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для детей с циррозом печени и терминальной печеночной недостаточностью в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы единственным методом излечения, не только спасающим жизнь, но и позволяющим ребенку достичь полной реабилитации и вырасти здоровым взрослым человеком, является трансплантация печени. Со времени первой педиатрической трансплантации печени в нашей стране, выполненной С.В. Готье в 1997 году, накоплен большой (более 1000 трансплантаций) и уникальный для мировой практики опыт, включающей все этапы подготовки, трансплантации и периоперационного периода, посттрансплантационного ведения реципиента на ранних и отдаленных сроках.

Следует отметить, что в настоящее время в Российской Федерации полностью удовлетворяется потребность в трансплантации печени детям, страдающим терминальной стадией печеночной недостаточности, вызванной острыми или хроническими заболеваниями, и ежегодно в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова выполняется более 100 подобных операций, что не только имеет важное социальное и демографическое значение, но и связано с решением множества медицинских и медико-биологических проблем, связанных с широким спектром исходной патологии таких пациентов, тяжестью их состояния и степенью нарушений метаболизма, роста и развития у этих пациентов; тонкими механизмами регуляции функции трансплантата в организме реципиента и др.

Результаты трансплантации детям, выполняемой в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, не уступают лучшим мировым показателям. Средняя годовичная выживаемость исходно страдающих неизлечимым заболеванием детей после трансплантации составляет 93%, трехлетняя – 90%.

Столь высокие результаты в данной области достигнуты благодаря совершенствованию предтрансплантационной подготовки, иммуносупрессивной терапии, посттрансплантационного наблюдения.

Однако, помимо клинических аспектов, достижению высоких результатов трансплантации печени детям раннего возраста способствует еще и ряд специфических факторов.

Во-первых, особенностью трансплантации печени, в отличие от других солидных органов, является уникальность ее кровоснабжения, структуры и функции, благодаря чему печень является наиболее иммунотолерантным органом. И действительно, после трансплантации печени у реципиентов реже развивается отторжение, нежели у реципиентов сердца и почки [9, 19, 44, 92].

Далее, большая часть реципиентов, включенных в настоящее исследование, это дети раннего возраста, которым трансплантировали фрагмент (левый латеральный сектор) печени от живого родственного донора. Именно такой вариант трансплантации позволяет получать наилучшие результаты, благодаря особенностям иммунного ответа у детей раннего возраста; лучшей тканевой совместимости трансплантата родственного донора и реципиента; меньшей длительности ишемии трансплантата.

Иными словами, именно исследованный в настоящей работе вариант трансплантации печени от живого родственного донора детям раннего возраста можно считать естественной моделью взаимоотношений трансплантата и реципиента, обеспечивающей минимальный риск отторжений при низком уровне иммуносупрессии. Такая модель взаимоотношений трансплантата и организма реципиента является оптимальной для решения задач настоящего исследования, в фокусе которого – выяснение роли и, соответственно, определение клинического значения гормона роста в достижении и прогнозировании результатов трансплантации.

Прогнозирование результатов трансплантации печени детям имеет важное значение, так как дает возможность использовать более персонализированный подход к ведению пациентов, начиная с ранних сроков после операции. Широко применяемые в настоящее время методы прогнозирования выживаемости пациентов с печеночной недостаточностью на основе комплексных показателей или результатов биохимических исследований, отражающих функцию печени,

например, таких как уровень альбумина, недостаточно эффективны; отчасти это может объясняться интенсивной заместительной терапией в раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов печени [71, 112, 143].

Исследование роли гормона роста в реализации результатов трансплантации печени у детей обусловлено следующим. Гормон роста является главным центральным регулятором роста в организме человека. Известно, что дети, страдающие тяжелой печеночной недостаточностью, отстают в физическом развитии: их рост и масса тела ниже, чем у здоровых сверстников.

Действие гормона роста на клетки, ткани, органы опосредовано через так называемые периферические регуляторы роста, главным из которых является инсулиноподобный фактор роста — 1 (ИФР-1), продуцируемый преимущественно печенью.

Очевидно, что печень является неотъемлемым и важным компонентом нейрогуморальной регуляции роста и развития ребенка. Допустимо предположить, что восстановление всех функций печени после трансплантации будет способствовать и восстановлению нейрогуморальной регуляции физического развития реципиента.

Как показали наши исследования, рост и масса тела детей с терминальной стадией заболеваний печени достоверно ниже, чем у здоровых детей того же возраста. В настоящем исследовании установлено, что после трансплантации печени у детей происходит восстановление массы тела до уровня здоровых детей того же возраста и имеет место тенденция к увеличению среднего роста реципиентов. Ранее было показано, что у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы уровень гормона роста повышен, в сочетании с нарушением синтеза ИФР-1 в печени и снижением его содержания в крови. Трансплантация печени детям сопровождается улучшением антропометрических показателей вследствие восстановления синтеза ИФР-1 клетками донорской печени и нормализации соотношений в системе гормон/роста-ИФР-1 [8, 9, 10, 14, 15].

В настоящей работе установлено достоверное снижение уровня гормона роста в крови после трансплантации печени. Снижение гормона роста может объясняться продукцией ИФР-1 трансплантатом; поскольку продукция гормона роста гипофизом регулируется по принципу отрицательной обратной связи: при увеличении уровня ИФР-1 в крови снижается продукция и, соответственно, концентрация в крови гормона роста, и наоборот. Отсутствие достоверной динамики гормона роста является косвенным свидетельством недостаточной продукции ИФР-1 трансплантатом, т.е. функциональной несостоятельности трансплантата, что, по результатам настоящего исследования, имело место у пациентов, не переживших первый год после трансплантации. Обнаруженные факты подтверждают наличие влияния трансплантата печени на продукцию гормона роста.

Результаты настоящей работы показали, что уровень гормона роста через месяц негативно коррелирует с результатами трансплантации через год, что позволяет предложить использовать тест на концентрацию гормона роста в крови для прогнозирования результатов трансплантации печени детям раннего возраста.

На основе оценки диагностической эффективности уровня гормона роста с помощью общепринятых методов статистики: построения ROC-кривой, определения пороговых значений и расчета информативных характеристик теста, показано, что содержание гормона роста в крови детей-реципиентов печени через месяц после трансплантации позволяет прогнозировать годовую выживаемость с вероятностью $74 \pm 10\%$. Уровень вероятности теста около 75% и более, принято считать показателем «хорошего теста». Пороговый уровень гормона роста в крови в $1,8$ нг/мл позволяет разделить реципиентов с высоким и низким риском не пережить 12 месяцев после трансплантации. У реципиентов с уровнем гормона роста ниже порогового значения ($1,8$ нг/мл) вероятность пережить год в 9 раз выше, чем у детей с содержанием гормона выше порогового значения. Общая точность результатов данного теста составила 64% . Прогностическая значимость положительного результата (PPV) и отрицательного результата (NPV) составили 88% и 61% соответственно. При уровне гормона роста ниже порогового

(отрицательный тест), вероятность годового выживания составила 61%. При уровне гормона выше порогового (положительный тест), вероятность не пережить год после трансплантации - 88%. Таким образом, результаты теста с высокой вероятностью позволяют прогнозировать результаты трансплантации печени.

Полученные нами данные о связи результатов трансплантации с содержанием гормона роста в крови реципиентов печени согласуются с данными других авторов, в частности, показавших значение для выживаемости массы тела, величина которой прямо зависит от уровня гормона роста. У взрослых реципиентов печени также выявлена положительная связь более низкой концентрации гормона роста в крови после трансплантации с 3-х месячной и 3-х летней выживаемостью [107, 126].

Настоящая работа является наблюдательным и ретроспективным исследованием, выдвигающим гипотезу. В качестве следующего шага к использованию гормона роста в качестве объективного лабораторного критерия прогнозирования результатов трансплантации печени детям необходимо провести проспективное клиническое исследование его диагностической эффективности.

В нашей работе показано, что уровень гормона роста в крови детей через месяц после трансплантации печени может служить позитивным прогностическим показателем результата трансплантации; у пациентов с уровнем гормона роста ниже порогового (1,8 нг/мл) вероятность пережить год после трансплантации оказывается в 9 раз выше, чем у пациентов с уровнем гормона выше порогового [10]. Полученные результаты могут быть полезны для персонализации ведения пациентов, а также и для понимания связей между нейроэндокринной системой и факторами, влияющими на функцию пересаженной печени.

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 СОКРАЩЕНИЙ

ACR (англ., acute cellular rejection) – острое клеточное отторжение

APOLT (англ., assisted partial orthotopic liver transplantation) – вспомогательная частичная ортотопическая трансплантация печени

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

MELD (англ., Model for end-stage liver disease) – модель для терминального заболевания печени

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

АЖВП – атрезия желчевыводящих путей

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГЖВП – гипоплазия желчевыводящих путей

ГР – гормон роста

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МНО – международное стандартам отношение

МРТ – магниторезонансная томография

НМИЦ ТИО – Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста - 1

ПСВХ – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СА – Синдром Алажиля

ЦМВ – цитомегаловирус

СЗП – свежемороженая плазма

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

ТП – трансплантация печени

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ФГБУ – Федеральное государственное бюджетное учреждение

BASM (англ., Biliary atresia splenic malformation) – билиарная атрезия с мальформацией селезенки

БА – билиарная атрезия

НБО – наследственные болезни обмена веществ

FDA – (англ., Food and Drug Assosiation)

РНК – рибонуклеиновая кислота

РТО – Российское трансплантационное общество

ФНО- α – Фактор некроза опухоли Альфа

TGF- β (англ., Transforming growth factor Beta) – Трансформирующий фактор роста Бета

ДИ – доверительный интервал

SD (англ., Standart deviation) – стандартное отклонение

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

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

GH-R (англ., Growth hormone receptor) – рецептор гормона роста

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

КЩС – кислотнo-щелoчнoе сoстoяниe

ЭДТА – этилендиaминтетрaуксуснaя кислoтa

ROC (от aнгл., receiver operating characteristics) – рaбoчaя хaрaктеристикa приeмникa

RR (aнгл., relative risk) – oтнoсительный риск

Ac (aнгл., accuracy) – тoчнoсть

IL (aнгл., interleukin) – интeрлейкин

HLA (от aнгл. Human Leukocyte Antigens) – aнтигeны ткaнeвoй сoвмeстимoсти

PPV (aнгл., positive predictive value) – пpoгнoстичнoсть пoложительнoгo рeзультaтa

NPV (aнгл., negative predictive value) – пpoгнoстичнoсть oтрицaтeльнoгo рeзультaтa

LS (aнгл., Laron syndrome) – синдрoм Лaрoнa

AUROC (aнгл., area under receiver operating characteristics) – oблaсть пoд рaбoчeй хaрaктеристикoй приeмникa

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волынец Г. В. Особенности ранней диагностики прогрессирующего семейного внутривнутрипеченочного холестаза / Г. В. Волынец, Л. В. Намазова-Баранова, А. С. Потапов [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19, № 6. – С. 332–338.
2. **Волынец, Г. В.** Современный взгляд на билиарную атрезию у детей / Г. В. Волынец, А. И. Хавкин, А. В. Никитин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 1. – С. 40–55.
3. Готье С. В. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта / С. В. Готье, О. М. Цирульникова, Я. Г. Мойсюк [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 54–62.
4. Дегтярев А. В. Мараликсибат - альтернатива трансплантации печени у детей с синдромом Алажилля / А. В. Дегтярев, Е. И. Савельева, Е. А. Филиппова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 6. – С. 123–130.
5. **Дедов, И.** Гормон роста в современной клинической практике / И. Дедов, В. Петеркова, Е. Нагаева // Лечащий врач. – 2007. – № 2. – С. 22–27.
6. Козлов Ю. А. Современный взгляд на происхождение билиарной атрезии / Ю. А. Козлов, В. А. Новожилов, А. А. Распутин [и др.] // Анналы хирургии. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 73–80.
7. Константинов Б. А. Трансплантация правой доли печени от родственного донора / Б. А. Константинов, С. В. Готье, О. М. Цирульникова [и др.] // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2004. – № 8. – С. 7–12.
8. Курабекова Р. Связь уровней гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) с функцией печени и краткосрочной выживаемостью детей-реципиентов печени / Р. Курабекова, О. Цирульникова, И. Пашкова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 4. – С. 44–51.

9. Курабекова Р. М. Влияние системы гормона роста / ИФР-1 на функцию трансплантата и иммунный ответ у детей – реципиентов печени / Р. М. Курабекова, О. М. Цирульникова, С. Ю. Олешкевич [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 65–70.

10. Курабекова Р. М. Прогностическая значимость гормона роста при трансплантации печени детям раннего возраста / Р. М. Курабекова, О. В. Силина, О. М. Цирульникова [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 140–147.

11. **Мещеряков, С. В.** Трансплантация печени детям: клиническое значение полиморфизма гена TGF- β 1: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.24 / Мещеряков Сергей Владимирович. – М., 2021. – 114 с.

12. **Цирульникова, И. Е.** АВ0-несовместимая трансплантация печени у детей: анализ мирового опыта / И. Е. Цирульникова, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 115–123.

13. **Чеклецова, Е. В.** Принципы отбора и оптимальные сроки проведения трансплантации печени у детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы, манифестирующими в течение первых месяцев жизни: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Чеклецова Елена Владимировна. – М., 2010. – 130 с.

14. Шевченко О. П. Динамика гормона роста при трансплантации печени детям с заболеваниями гепатобилиарной системы / О. П. Шевченко, О. М. Цирульникова, Ю. Э. Лурье [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 31–36.

15. Шевченко О. П. Динамика инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) при трансплантации печени детям от донора, не совместимого по группе крови / О. П. Шевченко, О. М. Цирульникова, И. Е. Цирульникова [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 46–51.

16. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Норберта У. Тица; Пер. с англ. В. В. Меньшиков и др. – М.: Лабинформ, 1997. – 942 с. ISBN 0-7216-5035-X
17. Abdel-Wahab R. Impact of Integrating Insulin-Like Growth Factor 1 Levels into Model for End-Stage Liver Disease Score for Survival Prediction in Hepatocellular Carcinoma Patients / R. Abdel-Wahab, M. M. Hassan, B. George [et al.] // *Oncology*. – 2020. – Vol. 98, Iss. 12. – P. 836–846.
18. **Abramson, O.** Current status of pediatric liver transplantation / O. Abramson, P. Rosenthal // *Clinics in Liver Disease*. – 2000. – Vol. 4, Iss. 3. – P. 533–552.
19. Aini W. Frequent hepatocyte chimerism in long-term human liver allografts independent of graft outcome / W. Aini, A. Miyagawa-Hayashino, M. Ozeki [et al.] // *Transplant Immunology*. – 2013. – Vol. 28, Iss. 2–3. – P. 100–105.
20. **Alonso, E. M.** Liver transplantation in children: Post-transplant care / E. M. Alonso, R. A. Superina // *Liver Disease in Children*. – Cambridge University Press, 2014. – P. 816–832.
21. Arnon R. Orthotopic liver transplantation for adults with Alagille syndrome / R. Arnon, R. Annunziato, T. Schiano [et al.] // *Clinical Transplantation*. – 2012. – Vol. 26, Iss 2. – P. E94–E100.
22. Azoulay D. Split-liver transplantation. The Paul Brousse policy / D. Azoulay, I. Astarcioglu, H. Bismuth [et al.] // *Annals of Surgery*. – 1996. – Vol. 224, Iss. 6. – P. 737–746.
23. **Bartke, A.** Growth Hormone and Aging: Updated Review / A. Bartke // *The World Journal of Men's Health*. – 2019. – Vol. 37, Iss. 1. – P. 19–30.
24. Bartosh S. M. Linear growth after pediatric liver transplantation / S. M. Bartosh, S. E. Thomas, M. M. Sutton [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 1999. – Vol. 135, Iss. 5. – P. 624–631.
25. Bassanello M. Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor 1 Axis Recovery After Liver Transplantation: A Preliminary Prospective Study / M.

Bassanello, E. F. De Palo, F. Lancerin [et al.] // Liver transplantation. – 2004. – Vol. 10, Iss. 5. – P. 692–698.

26. Becker N. S. Goss Analysis of Recent Pediatric Orthotopic Liver Transplantation Outcomes Indicates That Allograft Type Is No Longer a Predictor of Survivals / N. S. Becker, N. R. Barshes, T. A. Aloia [et al.] // Liver transplantation. – 2008. – Vol. 14 – P. 1125–1132.

27. Bernat J. L. The circulatory-respiratory determination of death in organ donation / J. L. Bernat, A. M. Capron, T. P. Bleck [et al.] // Critical Care Medicine. – 2010. – Vol. 38, Iss. 3. – P. 963–970.

28. Berryman D. E. Role of the GH/IGF-1 axis in lifespan and healthspan: lessons from animal models / D. E. Berryman, J. S. Christiansen, G. Johannsson, [et al.] // Growth Horm IGF Res. – 2008. – Vol. 18, Iss. 6. – P. 455–471.

29. Biselli M. Six Score Systems to Evaluate Candidates with Advanced Cirrhosis for Orthotopic Liver Transplant: Which Is the Winner? / M. Biselli, S. Gitto, A. Gramenzi [et al.] // Liver transplantation. – 2010. – Vol. 16. – P. 964–973.

30. Bismuth H. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver / H. Bismuth, M. Morino, D. Castaing [et al.] // The British Journal of Surgery. – 1989. – Vol. 76, Iss 7. – P. 722–724.

31. **Bismuth, H.** Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. / H. Bismuth, D. Houssin // Surgery. – 1984. – Vol. 95, Iss. 3. – P. 367–370.

32. **Bonefeld, K.** Insulin-like growth factor-I and the liver / K. Bonefeld, S. Moller // Liver International. – 2011. – Vol. 31, Iss. 7. – P. 911–919.

33. Broering D. C. One Hundred Thirty-Two Consecutive Pediatric Liver Transplants Without Hospital Mortality / D. C. Broering, J.-S. Kim, T. Mueller [et al.] // Annals of Surgery. – 2004. – Vol. 240, Iss. 6. – P. 1002–1012.

34. **Brunetti, E.** Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans / E. Brunetti, P. Kern, D. A. Vuitton // Acta Tropica. – 2010. – Vol. 114, Iss. 1. – P. 1–16.

35. Bucuvalas J. C. Growth hormone insensitivity associated with elevated circulating growthhormone-binding protein in children with Alagille syndrome and short stature / J. C. Bucuvalas, J. A. Horn, L. Carlsson [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolis.* – 1993. – Vol. 76, Iss. 6. – P. 1477–1482.
36. **Bucuvalas, J. C.** Long-term outcomes after liver transplantation in children / J. C. Bucuvalas, E. Alonso // *Current opinion in organ transplantation.* – 2008. – Vol. 13, Iss. 3. – P. 247–251.
37. **Busuttil, R. W.** Split liver transplantation / R. W. Busuttil, J. A. Goss // *Annals of Surgery.* – 1999. – Vol. 229, Iss. 3. – P. 313–321.
38. Chang C.-C.H. Accuracy of the Pediatric End-stage Liver Disease Score in Estimating Pretransplant Mortality Among Pediatric Liver Transplant Candidates Supplemental content / Chang C.-C.H., C. L. Bryce, B. L. Shneider [et al.] // *JAMA Pediatrics.* – 2018. – Vol. 172, Iss. 11. – P. 1070–1077.
39. Chardot C. Paediatric liver transplantation with a split graft: experience at Bicêtre / C. Chardot, S. Branchereau, O. de Dreuzy [et al.] // *European Journal of Pediatric Surgery.* – 1999. – Vol. 9, Iss. 3. – P. 146–152.
40. **Choi, J. S.** Three-dimensional Differentiated Human Mesenchymal Stem Cells Exhibit Robust Antifibrotic Potential and Ameliorates Mouse Liver Fibrosis / J. S. Choi, Y. J. Park, S. W. Kim [et al.] // *Cell Transplantation.* – 2021. – Vol. 30. – e963689720987525.
41. **Codoner-Franch, P.** Long-term follow-up of growth in height after successful liver transplantation / P. Codoner-Franch, O. Bernard, F. Alvarez // *The Journal of Pediatrics.* – 1994. – Vol. 124, Iss. 3. – P. 368–373.
42. Corno V. Early portal vein thrombosis after pediatric split liver transplantation with left lateral segment graft / V. Corno, E. Torri, A. Bertani [et al.] // *Transplantation Proceedings.* – 2005. – Vol. 37, Iss. 2. – P. 1141–1142.
43. **Cuenca, A. G.** Pediatric liver transplantation / A. G. Cuenca, H. B. Kim, K. Vakili // *Seminars in Pediatric Surgery.* – 2017. – Vol. 26, Iss. 4. – P. 217–223.

44. **Cunningham, E. C.** Liver transplant tolerance and its application to the clinic: can we exploit the high dose effect? / E. C. Cunningham, A. F. Sharland, G. A. Bishop // *Clinical and Developmental Immunology*. – 2013. – e419692.
45. Dardenne M. Growth hormone modulates migration of developing T cells / M. Dardenne, S. Smaniotto, V. de Mello-Coelho [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2009. – Vol. 1153. – P. 1–5.
46. Davenport M. Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark / M. Davenport, E. Ong, K. Sharif [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2011. – Vol. 46, Iss. 9. – P. 1689–1694.
47. **Davenport, M.** Biliary atresia: clinical aspects / M. Davenport // *Seminars in Pediatric Surgery*. – 2012. – Vol. 21, Iss. 3. – P. 175–184.
48. De Palo E. F. GH/IGF system, cirrhosis and liver transplantation / E. F. De Palo, M. Bassanello, F. Lancerin [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2001. – Vol. 310, Iss. 1. – P. 31–37.
49. Denys A. Interventional radiology in the management of complications after liver transplantation / A. Denys, P. Chevallier, F. Doenz [et al.] // *European Radiology*. – 2004. – Vol. 14, Iss. 3. – P. 431–439.
50. Derfalvi B. Growth hormone receptor gene expression on human lymphocytic and monocytic cell lines / B. Derfalvi, C. Szalai, Y. Mandi [et al.] // *Cell Biology International*. – 1998. – Vol. 22, Iss. 11–12. – P. 849–853.
51. Deshpande R. R. Results of split liver transplantation in children / R. R. Deshpande, M. J. Bowles, H. Vilca-Melendez [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2002. – Vol. 236, Iss. 2. – P. 248–253.
52. **Dichtel, L. E.** Growth hormone and insulin-like growth factor I regulation of nonalcoholic fatty liver disease / L. E. Dichtel, J. Cordoba-Chacon, R. D. Kineman // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2022. – Vol. 107, Iss. 7. – P. 1812–1824.
53. Dunn S. P. Split liver transplantation benefits the recipient of the ‘leftover liver’ / S. P. Dunn, J. H. Haynes, L. A. Nicolette [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 1997. – Vol. 32, Iss. 2. – P. 252–254.

54. Dutkowski Ph. Current and Future Trends in Liver Transplantation in Europe / Ph. Dutkowski, O. De Rougemont, B. Müllhaupt, [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138, Iss. 3. – P. 802–809.
55. Emond J. C. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with ‘split-liver’ grafting / J. C. Emond, P. F. Whittington, J. R. Thistlethwaite [et al.] // *Annals of Surgery*. – 1990. – Vol. 212, Iss. 1. – P. 14–22.
56. Englert C. Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis / C. Englert, E. Grabhorn, A. Richter [et al.] // *Transplantation*. – 2007. – Vol. 84, Iss. 10. – P. 1361–1363.
57. Faraj W. Auxiliary liver transplantation for acute liver failure in children / W. Faraj, F. Dar, A. Bartlett [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2010. – Vol. 251, Iss. 2. – P. 351–356.
58. **Farmer, J. T.** TGF- β 1 expression in EL4 lymphoma cells overexpressing growth hormone / J. T. Farmer, D. A. Weigent // *Cellular Immunology*. – 2006. – Vol. 240, Iss. 1. – P. 22–30.
59. Fujio A. Long-term survival with growth hormone replacement after liver transplantation of pediatric nonalcoholic steatohepatitis complicating acquired hypopituitarism / A. Fujio, N. Kawagishi, T. Echizenya [et al.] // *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 235, Iss. 1. – P. 61–67.
60. Gad E. H. Pediatric living donor liver transplantation (LDLT): Short- and long-term outcomes during sixteen years period at a single centre- A retrospective cohort study / E. H. Gad, A. N. Sallam, H. Soliman [et al.] // *Annals of Medicine & Surgery*. – 2022. – Vol. 79. – e103938.
61. Gariani K. Effects of liver transplantation on endocrine function: A systematic review / K. Gariani, C. Toso, J. Philippe, L. A. Orci // *Liver International*. – 2016. – Vol. 10, Iss. 10. – P. 13158.
62. Gautier S. Time is of the essence: A single-center experience of hepatic arterial supply impairment management in pediatric liver transplant recipients / S. Gautier, A. Monakhov, O. Tsiroulnikova [et al.] // *Pediatric Transplantation*. – 2021. – Vol. 25, Iss. 3. – e13934.

63. Gautier S. V. Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-1 in Children with Cholestatic Diseases and Pediatric Liver Transplantation / S. V. Gautier, O. P. Shevchenko, O. M. Tsiurlikova [et al.] // Growth Hormone – Impact and Insights in Human Beings. – IntechOpen, 2023. – DOI:10.5772/intechopen.108301

64. Ghobrial R. M. Predictors of survival after In vivo split liver transplantation: analysis of 110 consecutive patients / R. M. Ghobrial, H. Yersiz, D. G. Farmer [et al.] // Annals of Surgery. – 2000. – Vol. 232, Iss. 3. – P. 312–323.

65. **Gong, F.-Y.** Stimulatory Effect of Interleukin-1 β on Growth Hormone Gene Expression and Growth Hormone Release from Rat GH3 Cells / F.-Y. Gong, J.-Y. Deng, Y.-F. Shi // Neuroendocrinology. – 2005. – Vol. 81, Iss. 4. – P. 217–228.

66. Gonzales E. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study / E. Gonzales, W. Hardikar, M. Stormon [et al.] // The Lancet. – 2021. – Vol. 398, Iss. 10311. – P. 1581–1592.

67. Goss J. A. In situ splitting of the cadaveric liver for transplantation / J. A. Goss, H. Yersiz, C. R. Shackleton [et al.] // Transplantation. – 1997. – Vol. 64, Iss. 6. – P. 871–877.

68. Gridelli B. Split-liver transplantation eliminates the need for living-donor liver transplantation in children with end-stage cholestatic liver disease / B. Gridelli, M. Spada, W. Petz [et al.] // Transplantation. – 2003. – Vol. 75, Iss. 8. – P. 1197–1203.

69. Gubernatis G. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation (APOLT) for fulminant hepatic failure: first successful case report / G. Gubernatis, R. Pichlmayr, J. Kemnitz, K. Gratz // The World Journal of Surgery. – 1991. – Vol. 15, Iss. 5. – P. 660–665.

70. Gül-Klein S. Long-Term Outcome after Liver Transplantation for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis / S. Gül-Klein, R. Öllinger, M. Schmelzle [et al.] // Medicina. – 2021. – Vol. 57. – P. 854.

71. Hayashi P. H. Model for End-Stage Liver Disease score does not predict patient or graft survival in living donor liver transplant recipients / P. H. Hayashi, L. Forman, T. Steinberg [et al.] // *Liver transplantation*. – 2003. – Vol. 9, Iss. 7. – P. 737–740.
72. Higashi Y. Interaction between insulin-like growth factor-1 and atherosclerosis and vascular aging / Y. Higashi, H. C. Quevedo, S. Tiwari [et al.] // *Frontiers of Hormone Research*. – 2014. – Vol. 43. – P. 107–124.
73. Högler W. Endocrine and Bone Metabolic Complications in Chronic Liver Disease and After Liver Transplantation in Children / W. Högler, U. Baumann, D. Kelly // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2012. – Vol. 54, Iss. 3. – P. 313–321.
74. Hong S. K. Risk Factors Affecting Outcomes in Pediatric Liver Transplantation: A Real-World Single-Center Experience / S. K. Hong, N. J. Yi, K. Hong [et al.] // *Annals of Transplantation*. – 2021. – Vol. 28, Iss. 26. – P. 929145.
75. Hou Y. Survival and Complication of Liver Transplantation in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Hou, X. Wang, H. Yang, S. Zhong // *Frontiers in Pediatrics*. – 2021. – Vol. 9. – P. 288.
76. Houssin D. Controlled liver splitting for transplantation in two recipients: technique, results and perspectives / D. Houssin, O. Boillot, O. Soubrane [et al.] // *The British Journal of Surgery*. – 1993. – Vol. 80, Iss. 1. – P. 75–80.
77. Jagadeesh Menon, Naresh Shanmugam, Mukul Vij, Ashwin Rammohan & Mohamed Rela (2022) Multidisciplinary Management of Alagille Syndrome / J. Menon, N. Shanmugam, M. Vij [et al.] // *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. – 2022. – Vol. 15. – P. 353–364.
78. Jagodzinski C. Growth hormone treatment in the pre-transplant period is associated with superior outcome after pediatric kidney transplantation / C. Jagodzinski, S. Mueller, R. Kluck [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2022. – Vol. 37, Iss. 4. – P. 859–869.

79. Ji W. Growth hormone cocktail improves hepatopulmonary syndrome secondary to hypopituitarism: A case report / W. Ji, M. Nie, J. F. Mao [et al.] // *World Journal of Clinical Cases*. – 2021. – Vol. 9, Iss. 18. – P. 4852–4858.
80. Junnila R. K. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity / R. K. Junnila, E. O. List, D. E. Berryman [et al.] // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2013. – Vol. 9, Iss. 6. – P. 366–376.
81. Kalayoglu M. Preliminary experience with split liver transplantation / M. Kalayoglu, A. M. D'Alessandro, S. J. Knechtle [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 1996. – Vol. 182, Iss. 5. – P. 381–387.
82. **Kamath, B. M.** Liver transplantation in children: update 2010 / B. M. Kamath, K. M. Olthoff // *Pediatric Clinics of North America*. – 2010. – Vol. 57, Iss. 2. – № 2. – C. 401–414.
83. Kayler L. K. Liver transplantation in children with metabolic disorders in the United States / L. K. Kayler, C. S. Rasmussen, D. M. Dykstra [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2003. – Vol. 3, Iss. 3. – P. 334–339.
84. **Kelley, K. W.** Protein hormones and immunity / K. W. Kelley, D. A. Weigent, R. Kooijman // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2007. – Vol. 21, Iss. 4. – P. 384–392.
85. **Kemper, M. J.** The role of preemptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1 / M. J. Kemper // *Urological Research*. – 2005. – Vol. 33, Iss. 5. – P. 376–379.
86. **Koff, R. S.** The puzzle people: Memoirs of a transplant surgeon / R. S. Koff, P. D. Berk. – Pittsburgh, PA: University of Pittsburgh Press, 1992. – 364 p.
87. Krebs-Schmitt D. Alloimmunity and Cholestasis After Liver Transplantation in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis / D. Krebs-Schmitt, A. Briem-Richter, F. Brinkert // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2019. – Vol. 68, Iss. 2. – P. 169–174.
88. Krizhanovsky V. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis / V. Krizhanovsky, M. Yon, R. A. Dickins [et al.] // *Cell*. – 2008. – Vol. 134, Iss. 4. – P. 657–667.

89. Lal B. B. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: Need for Genetic Analysis Before Liver Transplantation / B. B. Lal, V. Sood, K. Jain [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2022. – Vol. 12, Iss. 2. – P. 686–688.
90. Lee, S. J. Mechanisms of fibrogenesis in liver cirrhosis: The molecular aspects of epithelial-mesenchymal transition / S. J. Lee, K. H. Kim, K. K. Park // *World Journal of Hepatology*. – 2014. – Vol. 6, Iss. 4. – 207–216.
91. Leung, K. C. Measurement of growth hormone, insulin-like growth factor I and their binding proteins: the clinical aspects / K. C. Leung, K. K. Ho // *Clinica Chimica Acta*. – 2001. – Vol. 313, Iss. 1–2. – P. 119–123.
92. Liu XQ Clinical operational tolerance in liver transplantation: state-of-the-art perspective and future prospects / Liu XQ, Hu ZQ, Pei YF, Tao R. // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. – 2013. – Vol. 12, Iss. 1. – P. 12–33.
93. Liu Z. Growth Hormone Control of Hepatic Lipid Metabolism / Z. Liu, J. Cordoba-Chacon, R. D. Kineman, [et al.] // *Diabetes*. – 2016. – Vol. 65, Iss. 12. – P. 3598–3609.
94. Loomes K. M. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study / K. M. Loomes, R. H. Squires, D. Kelly [et al.] // *Hepatology Communications*. – 2022. – Vol. 6, Iss. 9. – P. 2379–2390.
95. Lopez-Terrada, D. Liver disease in children / D. Lopez-Terrada, M. Finegold // *Tumors of the liver*. – New York, USA: Cambridge University Press, 2006. – P. 943–976.
96. Maes, M. Growth factors in children with end-stage liver disease before and after liver transplantation: a review / M. Maes, E. Sokal, J. B. Otte // *Pediatric Transplantation*. – 1997. – Vol. 1, Iss. 2. – P. 171–175.
97. Mannon R. B. Use of biomarkers to improve immunosuppressive drug development and outcomes in renal organ transplantation: A meeting report / R. B. Mannon, R. E. Morris, M. Abecassis [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2020. – Vol. 20, Iss. 6. – P. 1495–1502.

98. **Mastoridis, S.** Novel biomarkers and functional assays to monitor cell-therapy-induced tolerance in organ transplantation / S. Mastoridis, F. Issa, K. J. Wood // *Current Opinion in Organ Transplantation*. – 2015. – Vol. 20, Iss. 1. – P. 64–71.
99. **McDiarmid S. V.** Studies of Pediatric Liver Transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada / S. V. McDiarmid, R. Anand, A. S. Lindblad [et al.] // *Pediatric Transplantation*. – 2004. – Vol. 8, Iss. 3. – P. 284–294.
100. **Mehl A.** Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children / A. Mehl, H. Bohorquez, M.-S. Serrano [et al.] // *World Journal of Transplantation*. – 2016. – Vol. 6, Iss. 2. – P. 278–290.
101. **Mini M.** Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial / M. Mini, W. G. Jaap, Sh.-L. Hadas [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2023. – Vol. 81, Iss. 2. – P. 145–155.
102. **Minich A.** Predictors of patient survival following liver transplant in non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis / A. Minich, F. A. Q. Arisar, N. S. Shaikh [et al.] // *eClinicalMedicine*. – 2022. – Vol. 50. – e101534.
103. **Mirza D. F.** Encouraging results of split-liver transplantation / D. F. Mirza, O. Achilleos, J. Pirenne [et al.] // *The British Journal of Surgery*. – 1998. – Vol. 85, Iss. 4. – P. 494–497.
104. **Mogul D. B.** Fifteen-Year Trends in Pediatric Liver Transplants: Split, Whole Deceased, and Living Donor Grafts / D. B. Mogul, X. Luo, M. G. Bowring [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2018. – Vol. 196. – P. 148–153.
105. **Monakhov A.** Living donor left lateral sectionectomy: Should the procedure still be performed open? / A. Monakhov, S. Gautier, O. Tsirolnikova, [et al.] // *Journal of Liver Transplantation*. – 2021. – Vol. 1. – e100001.
106. **Murray, P. G.** Disorders of Growth Hormone in Childhood / P. G. Murray, P. E. Clayton // South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. – PMID: 25905205.

107. Nicolini D. Postoperative Insulin-Like Growth Factor 1 Levels Reflect the Graft's Function and Predict Survival after Liver Transplantation / D. Nicolini, F. Mocchegiani, G. Palmonella [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – P. 7.
108. Nishizawa H. IGF-I induces senescence of hepatic stellate cells and limits fibrosis in a p53-dependent manner / H. Nishizawa, G. Iguchi, H. Fukuoka [et al.] // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6. – e34605.
109. Noujaim H. M. Worth continuing doing ex situ liver graft splitting? A single-center analysis / H. M. Noujaim, B. Gunson, D. A. Mayer [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2003. – Vol. 3, Iss. 3. – P. 318–323.
110. **Otte, J. B.** Is it right to develop living related liver transplantation? Do reduced and split livers not suffice to cover the needs? / J. B. Otte // Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation. – 1995. – Vol. 8, Iss. 1. – P. 69–73.
111. **Otte, J. B.** Liver transplantation for hepatoblastoma: indications and contraindications in the modern era / J.-B. Otte, J. de Ville de Goyet, R. Reding // Pediatric Transplantation. – 2005. – Vol. 9, Iss. 5. – P. 557–565.
112. Pan H. C. Scoring systems for predicting mortality after liver transplantation / H. C. Pan, C. C. Jenq, W. C. Lee [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, Iss. 9. – e107138.
113. Pasqualini T. Differences in anthropometric parameters and the IFG-I-IGFBP3 axis between liver and renal transplant children / T. Pasqualini, J. R. Ferraris, H. Jasper [et al.] // Transplantation. – 2000. – Vol. 70, Iss. 3. – P. 472–476.
114. **Pham, Y. H.** Liver Transplantation in Children / Y. H. Pham, T. Miloh // Clinics in Liver Disease. – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 807–821.
115. Pichlmayr R. Experiences with liver transplantation in Hannover / R. Pichlmayr, C. Brölsch, K. Wonigeit [et al.] // Hepatology. – 1984. – Vol. 4, Iss. 1. – P. 56S–60S.
116. Pichlmayr R. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation / R. Pichlmayr, B. Ringe, G. Gubernatis [et al.] // Langenbecks Archiv

Fur Chirurgie. – 1988. – Vol. 373, Iss 2. – P. 127–130.

117. Quiros-Tejeira R. E. Does liver transplantation affect growth pattern in Alagille syndrome? / R. E. Quiros-Tejeira, M. E. Ament, M. B. Heyman et al. // Liver transplantation. – 2000. – Vol. 6, Iss. 5. – P. 582–587.

118. Reich D. J. ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation / D. J. Reich, D. C. Mulligan, P. L. Abt [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2009. – Vol. 9, Iss. 9. – P. 2004–2011.

119. Rela M. Split liver transplantation: King's College Hospital experience / M. Rela, V. Vougas, P. Muiesan [et al.] // Annals of Surgery. – 1998. – Vol. 227, Iss. 2. – P. 282–288.

120. Renz J. F. Split-liver transplantation: a review / J. F. Renz, H. Yersiz, P. R. Reichert [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2003. – Vol. 3, Iss. 11. – P. 1323–1335.

121. Reyes J. Split-liver transplantation: a comparison of ex vivo and in situ techniques / J. Reyes, D. Gerber, G. V. Mazariegos [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 2000. – Vol. 35, Iss. 2. – P. 283–289.

122. Rodeck B. Improvement of growth after growth hormone treatment in children who undergo liver transplantation / B. Rodeck, R. Kardorff, M. Melter, J. H. Ehrich // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2000. – Vol. 31, Iss. 3. – P. 286–290.

123. Rogers M. E. Children undergoing early liver re-transplantation for primary non-function have improved survival / M. E. Rogers, A. Delman, K. Campbell [et al.] // Pediatric Transplantation. – 2022. – Vol. 26. – e14347.

124. Rogiers X. In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool / X. Rogiers, M. Malagó, K. Gawad [et al.] // Annals of Surgery. – 1996. – Vol. 224, Iss. 3. – P. 331–339.

125. Rogiers X. One year of experience with extended application and modified techniques of split liver transplantation / X. Rogiers, M. Malagó, K. A. Gawad [et al.] // Transplantation. – 1996. – Vol. 61, Iss. 7. – P. 1059–1061.

126. Salso A. Relationship between GH/IGF-1 axis, graft recovery, and early survival in patients undergoing liver transplantation / A. Salso, G. Tisone, L. Tariciotti [et al.] // *BioMed Research International*. – 2014. – Vol. 240873, Iss. 10. – P. 1–6.
127. Schillaci R. Downregulation of insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) expression in human T lymphocyte activation / R. Schillaci, M. G. Brocardo, A. Galeano, A. Roldan // *Cellular Immunology*. – 1998. – Vol. 183, Iss. 2. – P. 157–161.
128. **Shanmugam, N. P.** Selection criteria for liver transplantation in paediatric acute liver failure: the saga continues / N. P. Shanmugam, A. Dhawan // *Pediatric Transplantation*. – 2011. – Vol. 15, Iss. 1. – P. 5–6.
129. **Smith, T. J.** Insulin-like growth factor-I regulation of immune function: a potential therapeutic target in autoimmune diseases? / T. J. Smith // *Pharmacological Reviews*. – 2010. – Vol. 62, Iss. 2. – P. 199–236.
130. **Snoeijs, M. G.** Protocols for uncontrolled donation after circulatory death / M. G. Snoeijs, T. Wind, E. van Heurn // *Lancet (London, England)*. – 2012. – Vol. 380, Iss. 9846. – P. 974–975.
131. Spada M. Extensive use of split liver for pediatric liver transplantation: a single-center experience / M. Spada, B. Gridelli, M. Colledan [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2000. – Vol. 6, Iss. 4. – P. 415–428.
132. Squires R. H. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group / R. H. Squires, B. L. Shneider, J. Bucuvalas [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2006. – Vol. 148, Iss. 5. – P. 652–658.
133. Starzl T. E. Liver replacement for pediatric patients / T. E. Starzl, L. J. Koep, G. P. Schröter [et al.] // *Pediatrics*. – 1979. – Vol. 63, Iss. 6. – P. 825–829.
134. Starzl T. E. Orthotopic homotransplantation of the human liver / T. E. Starzl, C. G. Groth, L. Brettschneider [et al.] // *Annals of Surgery*. – 1968. – Vol. 168, Iss. 3. – P. 392–415.

135. Strong R. W. Successful Liver Transplantation from a Living Donor to Her Son / R. W. Strong, S. V. Lynch, T. H. Ong [et al.] // *New England Journal of Medicine* – 1990. – . 322 – № 21 – .1505–1507.

136. Sundaram S. S. Biliary atresia: Indications and timing of liver transplantation and optimization of pretransplant care / S. S. Sundaram, C. L. Mack, A. G. Feldman, R. J. Sokol // *Liver Transplantation*. – 2017. – Vol. 23, Iss. 1. – P. 96–109.

137. **Takahashi, Y.** The Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Liver / Y. Takahashi // *The International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18, Iss. 7. – P. 1447.

138. Thuluvath P. J. Liver transplantation in the United States, 1999-2008 / P. J. Thuluvath, M. K. Guidinger, J. J. Fung [et al.] // *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. – 2010. – T. 10, № 4 Pt 2. – P. 1003–1019.

139. van Bilsen K. Low level IGF-1 and common variable immune deficiency: an unusual combination / K. van Bilsen, G. J. Driessen, R. A. de Paus [et al.] // *The Netherlands Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 66, Iss. 9. – P. 368–372.

140. Wang K. Growth hormone mediates its protective effect in hepatic apoptosis through Hnf6 / K. Wang, M. Wang, M. Gannon [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, Iss. 12. – P. 1–18.

141. **Weigent, D. A.** Lymphocyte GH-axis hormones in immunity / D. A. Weigent // *Cellular Immunology*. – 2013. – Vol. 285, Iss. 1–2. – P. 118–132.

142. Werner H. Laron Syndrome Research Paves the Way for New Insights in Oncological Investigation / H. Werner, R. Sarfstein, K. Nagaraj, Z. Laron // *Cells*. – 2020. – Vol. 9. – P. 11.

143. WHO. The WHO Child Growth Standards [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards> (accessed: 28.06.2022).

144. Wong C. S. Scoring short-term mortality after liver transplantation / C. S. Wong, W. C. Lee, C. C. Jenq [et al.] // *Liver transplantation*. – 2010. – Vol. 16, Iss. 2. – P. 138–146.

145. Wu D. Low Growth Hormone Levels Predict Poor Outcome of Hepatitis B Virus-Related Acute-on-Chronic Liver Failure / D. Wu, L. Zhang, S. Ma [et al.] // *Front Med.* – 2021. – Vol. 8. – № 655863.
146. Wu Y. L. Clinical significance of serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 in liver cirrhosis / Y. L. Wu, J. Ye, S. Zhang [et al.] // *World Journal of Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 10, Iss. 18. – P. 2740–2743.
147. Yan X. D. Overexpression of insulin-like growth factor-I receptor as a pertinent biomarker for hepatocytes malignant transformation / X. D. Yan, M. Yao, L. Wang [et al.] // *World Journal of Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 19, Iss. 36. – P. 6084–6092.
148. **Yazigi, N. A.** Long term outcomes after pediatric liver transplantation / N. A. Yazigi // *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition.* – 2013. – Vol. 16, Iss. 4. – P. 207–218.
149. Yersiz H. One hundred in situ split-liver transplantations: a single-center experience / H. Yersiz, J. F. Renz, D. G. Farmer [et al.] // *Annals of Surgery.* – 2003. – Vol. 238, 4. – P. 496-505.