

## ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА-1 ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ С ВРОЖДЕННЫМИ И НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Шевченко О.П.<sup>1</sup>, Цирульникова О.М.<sup>1</sup>, Бугров А.В.<sup>2</sup>, Лурье Ю.Э.<sup>1</sup>, Цирульникова И.Е.<sup>1</sup>, Мнацаканян Д.С.<sup>1</sup>, Гичкун О.Е.<sup>1,2</sup>, Готье С.В.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, г. Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития России, г. Москва

Исследован уровень общего и свободного инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) у 53 детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы до трансплантации, через месяц и через год после родственной ортотопической трансплантации печени. Установлено, что у детей раннего возраста (от 3 до 36 мес.), страдающих циррозом печени, концентрация общего и свободного ИФР-1 ниже, чем у здоровых детей, при повышенном уровне связанного с беременностью протеина плазмы А (РАРР-А), увеличивающего биодоступность свободного ИФР-1. Через месяц после трансплантации печени отмечалось увеличение уровня общего и свободного ИФР-1, через год после операции уровни исследуемых показателей не отличались от таковых у здоровых детей при нормализации концентрации РАРР-А. Увеличение уровня общего и свободного ИФР-1 после трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы может иметь значение для восстановления гормональной регуляции роста, анаболических и репаративных процессов, нормального физического развития детей – реципиентов печени.

*Ключевые слова:* инсулиноподобный фактор роста-1, цирроз печени, трансплантация печени.

## INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 AFTER ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION IN CHILDREN WITH CONGENITAL AND HEREDITARY DISEASES OF HEPATOBILIARY SYSTEM

Shevchenko O.P.<sup>1</sup>, Tsiurulnikova O.M.<sup>1</sup>, Bougrov A.V.<sup>2</sup>, Lourie Y.E.<sup>1</sup>, Tsiurulnikova I.E.<sup>1</sup>, Mnatsakanyan D.S.<sup>1</sup>, Gichkun O.E.<sup>1,2</sup>, Gautier S.V.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

The research of total and free insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in 53 children with with congenital and hereditary diseases of hepatobiliary system was performed before liver transplantation, a month and a year after liver transplantation. Data of our research work revealed reliable decrease of total and free IGF-1 serum concentrations in children with liver cirrhosis and controversy increase of PAPP-A, which regulates IGF-1 bioavailability. In a month after orthotopic liver transplantation the level of both fractions of IGF-1 restored. A year later concentrations of total and free IGF-1, and PAPP-A remained at normal rates. Increase of total and free IGF-1 after liver transplantation may contribute to restoration of endocrine regulation of growth, reparative and anabolic processes, and normal physical development of children.

*Key words:* insulin-like growth factor-1, liver cirrhosis, liver transplantation.

Статья поступила в редакцию 10.01.12 г.

**Контакты:** Шевченко Ольга Павловна, профессор, зам. директора по научной работе.

Тел. 8 963 644 96 00, e-mail: transplant.2009@mail.ru

В печени синтезируется 95% инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), циркулирующего в системном кровотоке [1]. Этот гормон принимает участие в регуляции роста у детей, поскольку является основным посредником анаболических и митогенных эффектов гормона роста. В клинической практике ИФР-1 применяется при обследовании больных с нарушениями роста [1, 12]. Однако возможности применения ИФР-1 как прогностического и диагностического маркера активно изучаются при многих других заболеваниях ввиду плеiotропности действия этого гормона [4, 7]. На пара- и аутокринном уровне ИФР-1 выступает как фактор роста, регулирующий клеточную пролиферацию и регенерацию тканей, а также проявляющий антиапоптотический эффект. Известно, что при остром вирусном гепатите в ткани печени повышается содержание рецепторов к ИФР-1 и увеличивается концентрация ИФР-1 в плазме [16]. То же самое наблюдается после трансплантации печени и после ее резекции [8, 10]. В экспериментальных работах показано, что ИФР-1 способен уменьшать степень ишемического-реперфузионного повреждения печени [9, 11]. Также в экспериментальных исследованиях обнаружен трофический эффект ИФР-1 на слизистую кишечника, уменьшение транслокации кишечной микрофлоры при сепсисе за счет улучшения барьерной функции кишечной стенки [17]. Помимо эндокринных эффектов, ИФР-1 проявляет свойства неспецифического иммуномодулятора. Так, известно, что ИФР-1 стимулирует лимфопоз, синтез иммуноглобулинов, дифференцировку Т-клеток [14, 15]. В то же время сниженный уровень ИФР-1, наблюдающийся при ряде заболеваний, сопровождается состоянием иммунодепрессии [13, 18]. Это важно учитывать в оценке состояния детей, которым планируется выполнение трансплантации печени, поскольку подбор иммуносупрессивной терапии зависит от исходного иммунологического статуса реципиента, в том числе и неспецифической иммунодепрессии [3, 5]. Для гладкого течения раннего посттрансплантационного периода важно сохранение резистентности к инфекционным агентам, учитывая необходимость назначения иммуносупрессивной терапии, включающей кортикостероиды; в отдаленном периоде важно обеспечение нормального физического развития и роста детей – реципиентов печени [2, 3, 5]. Это делает целесообразным исследование динамики уровня ИФР-1 после трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы [20].

Инсулиноподобный фактор роста-1 циркулирует в связанной с сывороточными белками-переносчиками форме, поэтому выделяют две

фракции гормона – общий и свободный ИФР-1 [12]. Уровень ИФР-1 в крови детей достаточно стабилен, он постепенно увеличивается с возрастом, достигая максимума в пубертатный период. Референтные значения концентрации ИФР-1 в плазме для детей в возрасте от 1 года до трех лет находятся в пределах от 55 до 300 мкг/л [12]. Уровень общего ИФР-1 зависит от активности соматотрофных клеток гипофиза, секретирующих гормон роста, и отражает синтетическую функцию печени, а уровень свободного ИФР-1 зависит от интенсивности протеолиза третичного комплекса молекулы ИФР-1 [12], т. е. от активности специфических протеаз белков-переносчиков ИФР-1 [6]. Считается, что повышение активности протеаз приводит к снижению аффинности белков-переносчиков к ИФР-1 и увеличению биодоступности его свободной формы [6]. Протеазы белков-переносчиков ИФР-1 активируются в ответ на стресс, в том числе операционный, а также при остром повреждении какого-либо органа различной этиологии (инфекционном, токсическом, травматическом) [6, 7, 11].

Целью исследования является изучение динамики общего и свободного ИФР-1, у детей – реципиентов трансплантата печени.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 53 ребенка в возрасте от 3 до 36 ( $19,5 \pm 16,5$ ) месяцев, 29 мальчиков и 24 девочки. Этиология цирроза печени включала следующие заболевания: атрезия желчевыводящих путей ( $n = 34$ ), гипоплазия желчевыводящих путей ( $n = 7$  чел.), синдром Алажилля ( $n = 4$ ), болезнь Байлера ( $n = 7$ ), тирозинемия ( $n = 1$ ). Контрольная группа состояла из 17 детей в возрасте от 6 до 36 ( $21 \pm 15$ ) месяцев, 10 мальчиков и 7 девочек, обследованных после лечения дисбактериоза, с антропометрическими показателями (рост, вес) в диапазоне нормальных возрастных колебаний (25–75-й перцентиль) [19].

В качестве материала для исследования использована плазма крови, взятая до трансплантации печени, на 30-е и 360-е сутки после операции. Определение инсулиноподобного фактора роста-1 производили иммуноферментным «сэндвич»-методом, основанным на использовании поликлональных овечьих антител, сорбированных на лунках микропланшета (твердая фаза или «захватывающие» антитела), и моноклональных анти-IGF-1-антител (IDS Ltd. OSTEIA® IGF-1). Дополнительно определялся свободный ИФР-1 иммуноферментным методом ELISA («Diagnostic System Laboratory», США) и протеин-А, ассоциированный с беременностью (PAPP-A), иммуноферментным методом ELISA («Beckman Coulter», США).

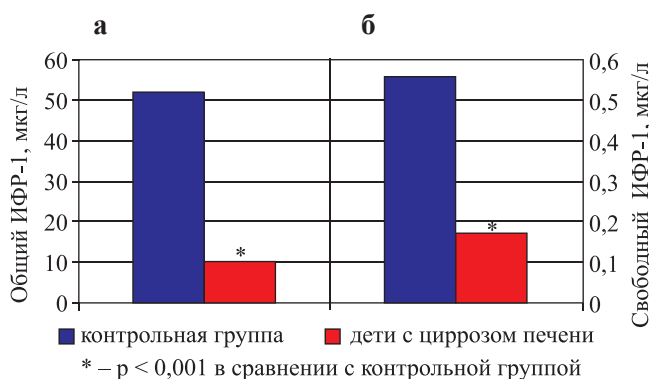


Рис. 1. Уровень общего (а) и свободного (б) ИФР-1 у детей с циррозом печени и в группе сравнения

### РЕЗУЛЬТАТЫ

У детей с врожденными заболеваниями печени и желчевыводящих путей уровень общего и свободного ИФР-1 до операции был достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $10,3 \pm 20,5$  и  $0,17 \pm 0,1$  мкг/л соответственно в группе с циррозом печени и  $52,17 \pm 26,32$  и  $0,56 \pm 0,28$  мкг/л соответственно в контрольной группе,  $p < 0,001$ ) (рис. 1).

Была выявлена высокая прямая корреляция между уровнем общего и свободного ИФР-1 в группе детей с циррозом печени ( $r = 0,89$ ;  $p < 0,001$ ) и в контрольной группе ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,008$ ).

Концентрация РАРР-А в группе детей с циррозом печени ( $170,2 \pm 102,3$  мМЕ/л) была выше концентрации РАРР-А в контрольной группе ( $90,62 \pm 19,22$  мМЕ/л,  $p = 0,023$ ).

В группе детей с циррозом печени концентрация РАРР-А не коррелировала ни с уровнем общего ИФР-1 ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,5$ ), ни с уровнем свободного ИФР-1 ( $r = -0,01$ ;  $p = 0,95$ ). В контрольной группе была выявлена недостоверная слабая корреляция между концентрацией РАРР-А и уровнем свободного ИФР-1 ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,1$ ), корреляции между концентрацией РАРР-А и уровнем общего ИФР-1 не было обнаружено ( $r = 0,15$ ;  $p = 0,5$ ).

Через месяц после родственной ортотопической трансплантации части печени отмечалось достоверное повышение уровня общего и свободного ИФР-1 по сравнению с уровнем данных показателей до операции: концентрация общего ИФР-1 через месяц после операции составила  $88,88 \pm 59,13$  мкг/л ( $p < 0,001$ ), свободного ИФР-1 –  $0,59 \pm 0,28$  мкг/л ( $p < 0,001$ ). Таким образом, концентрация свободного ИФР-1 у детей через месяц после трансплантации печени не отличалась от уровня данных показателей в контрольной группе ( $p = 0,77$ ), а концентрация общего ИФР-1 у детей через месяц после трансплантации печени была выше, чем в контрольной группе ( $p = 0,015$ ) (рис. 2).

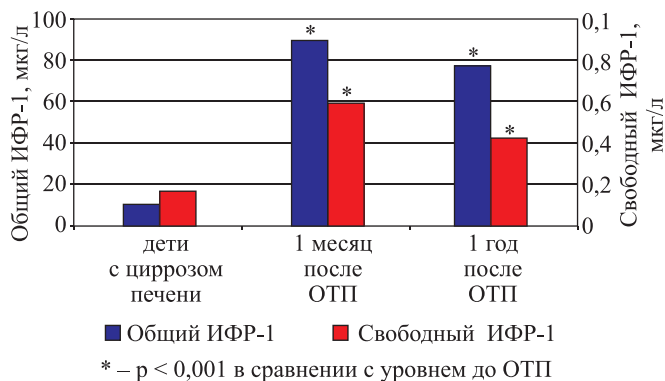


Рис. 2. Динамика общего и свободного ИФР-1 после ортотопической трансплантации печени (ОТП) у детей раннего возраста

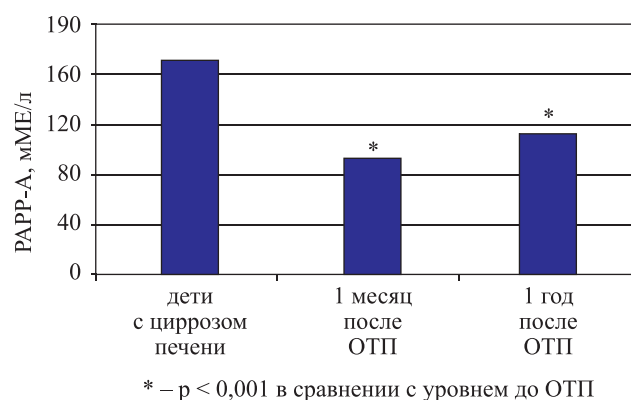


Рис. 3. Динамика РАРР-А у детей после ортотопической трансплантации печени (ОТП)

Через месяц после трансплантации печени в исследуемой группе детей отмечена прямая корреляция между уровнем свободного и общего ИФР-1 ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,007$ ).

Концентрация РАРР-А у детей через 1 месяц после трансплантации печени составила  $109 \pm 49,49$  мМЕ/л, что достоверно ниже данного показателя до операции ( $170,7 \pm 102,3$  мМЕ/л,  $p < 0,001$ ) и сопоставимо с уровнем РАРР-А в контрольной группе ( $107,2 \pm 32,7$  мМЕ/л,  $p = 0,8$ ) (рис. 3). Выявлена достоверная прямая корреляция между уровнем свободного ИФР-1 и концентрацией РАРР-А на 30-е сутки после трансплантации печени ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,001$ ). Уровень общего ИФР-1 не коррелирует с концентрацией РАРР-А на 30-е сутки после операции.

Через год после трансплантации печени уровень общего ИФР-1 составил  $77,41 \pm 45,18$  мкг/л, уровень свободного ИФР-1 –  $0,42 \pm 0,2$  мкг/л, концентрация РАРР-А –  $112,7 \pm 56,55$  мМЕ/л (рис. 2, 3). Достоверных отличий вышеперечисленных показателей у детей через год после трансплантации печени и в контрольной группе обнаружено не было.

Анализ антропометрических параметров 53 детей, страдающих циррозом печени в исходе врож-

денных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы, показал, что у 9 детей рост соответствовал  $< -2$  SDS ( $<3$ -го перцентиля), у 29 детей –  $< -1$ SDS ( $<25$ -го перцентиля); у 15 детей рост находился в диапазоне нормальных возрастных колебаний (25–75-й перцентиль). Масса тела у 11 детей соответствовала  $< -2$  SDS ( $<3$ -го перцентиля), у 23 детей  $< -1$  SDS ( $<25$ -го перцентиля), у 19 детей находилась в диапазоне нормальных возрастных колебаний (25–75-й перцентиль). Через год после трансплантации печени антропометрические показатели находились в диапазоне 25–75-го перцентилей (SDS  $-1$ ; SDS $+1$ ) у 47 детей, и в диапазоне 3–25-го перцентилей (SDS $-1$ ) у 6 детей.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие заключения. У детей раннего возраста с врожденными заболеваниями печени и желчевыводящих путей отмечается сниженный уровень общего ИФР-1 и свободного ИФР-1. При этом концентрация PAPP-A, регулирующего биодоступность свободного ИФР-1, наоборот, повышена, что, вероятно, может объясняться компенсаторным механизмом поддержания пула свободного ИФР-1 на фоне сниженного его синтеза печенью. Трансплантация печени сопровождается восстановлением уровня общего и свободного ИФР-1 через месяц после операции. Повышение уровня общего ИФР-1 в раннем посттрансплантационном периоде может быть связано с механизмами ауторегуляции регенерации трансплантата печени. Наличие высокой корреляции между уровнем свободного ИФР-1 и концентрацией PAPP-A спустя месяц после трансплантации печени свидетельствует о восстановлении регуляции биодоступности свободного ИФР-1. Через год после трансплантации печени концентрация общего и свободного ИФР-1 находится в пределах нормальных возрастных вариаций, что согласуется со значительным улучшением антропометрических показателей детей – реципиентов трансплантата печени.

Увеличение уровня свободного и общего ИФР-1 после трансплантации печени играет важную роль в восстановлении нарушенной гормональной регуляции роста, анаболических и репаративных процессов, что важно для благополучного течения послеоперационного периода, сохранения неспецифической резистентности иммунной системы к инфекционным агентам и нормального физического развития детей – реципиентов трансплантата печени.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. М., 1998. 302 с.
2. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 248 с.
3. Готье С.В., Цирульникова О.М., Габриэлян Н.И., Лурье Ю.Э. Инфекционные осложнения после трансплантации печени. Инфекции в трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2010. С. 13–53.
4. Лурье Ю.Э. Инсулиноподобный фактор роста-1 // Лаборатория. 2011. № 4. С. 3–6.
5. Цирульникова О.М., Лурье Ю.Э., Цирульникова И.Е. Особенности иммуносупрессивной терапии у детей. Иммуносупрессивная терапия у детей при трансплантации печени. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2011. С. 273–337.
6. Шевченко А.О., Слесарева Ю.С., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца: PAPP-A // Клиническая лабораторная диагностика. 2011. № 5. С. 3–10.
7. Bierbrauer J., Weber-Carstens S. Insulin resistance and protein catabolism in critically ill patients. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2011 Apr. Vol. 16 (4). P. 268–274.
8. De Palo E.F., Bassanello M., Lancerin F. et al. GH/IGF system, cirrhosis and liver transplantation // Clin. Chim. Acta. 2001 Aug 1. Vol. 310 (1). P. 31–37.
9. Hunninghake G.W., Doerschug K.C., Nyman A.B. et al. Insulin-like growth factor-1 levels contribute to the development of bacterial translocation in sepsis // Am. J. Respir Crit. Med. 2010. Aug 15. Vol. 182 (4). P. 517–525.
10. Inaba T., Saito H., Inoue T., Han I., Furukawa S., Matsuda T. et al. Growth hormone/insulin-like factor I axis alterations contribute to disturbed protein metabolism in cirrhosis patients after hepatectomy // J. Hepatol. 1999. Vol. 31. P. 271–276.
11. Kawai M., Harada N., Takeyama H., Okajima K. Neutrophil elastase contributes to the development of ischemia/reperfusion-induced liver injury by decreasing the production of insulin-like growth factor-I in rats // Transl. Res. 2010 Jun. Vol. 155 (6). P. 294–304.
12. Leung K.C., Ho K.K. Measurement of growth hormone, insulin-like growth factor I and their binding proteins: the clinical aspects // Clin. Chim. Acta. 2001 Nov. Vol. 313 (1–2). P. 119–123.
13. Mukherjee A., Helbert M., Davis J., Shalet S. Immune function in hypopituitarism: time to reconsider? // Clin. Endocrinol (Oxf). 2010 Oct. Vol. 73 (4). P. 425–431.
14. Robbins K., McCabe S., Scheiner T. Immunological effects of insulin-like growth factor-I-enhancement of immunoglobulin synthesis // Clin. Exp. Immunol. 1994 Feb. Vol. 95 (2). P. 337–342.
15. Clark R., Strasser J., McCabe S. Insulin-like growth factor-1 stimulation of lymphopoiesis // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 92 (2). P. 540–548.
16. Stefano J.T., Correa-Giannella M.L., Ribeiro C.M. et al. Increased hepatic expression of insulin-like growth factor-I receptor in chronic hepatitis C // World J. Gastroenterol. 2006 Jun 28. Vol. 12 (24). P. 3821–3828.



17. *Sukhotnik I., Siplovich L., Michael M.* Peptide Growth Factors and Intestinal Adaptation in Short Bowel Syndrome. IMAJ . Vol 5 . March 2003.
18. *Van Bilsen K., Driessen G.J., de Paus R.A. et al.* Low level IGF-1 and common variable immune deficiency: an unusual combination // Neth. J. Med. 2008 Oct. Vol. 66 (9). P. 368–372.
19. *Who Child Growth Standarts: Methods and Development: Length / heighth-for-age, weighth-for-age, weighth-for-length, weighth-for-height and body mass index-for-age.* Acta Paediatrica Supplement. 2006. Vol. 95. P. 5–101.
20. *Wu Y.L., Ye J., Zhang S., Zhong J., Xi R.P.* Clinical significance of serum IGF-I, IGF-II, IGFBP3 in liver cirrhosis // World J. Gastroenterol. 2004. Vol. 10. P. 2740–2743.