

ДИНАМИКА ГОРМОНА РОСТА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Шевченко О.П.¹, Цирульникова О.М.¹, Лурье Ю.Э.¹, Бугров А.В.², Цирульникова И.Е.¹, Ахаладзе Д.Г.¹, Готье С.В.¹

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, г. Москва

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

Врожденные и наследственные заболевания гепатобилиарной системы в терминальной стадии часто сопровождаются нарушением роста детей. Цель исследования – изучить динамику концентрации гормона роста в плазме крови детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы ($n = 52$), до и после родственной трансплантации фрагмента печени. Исследование показало, что у детей с циррозом печени концентрация гормона роста в крови выше, чем у здоровых детей ($3,32 \pm 7,7$ нг/мл и $1,16 \pm 1,46$ нг/мл соответственно, $p = 0,01$), и достоверно коррелирует с тяжестью заболевания печени, оцененной по шкале PELD ($r = 0,62$, $p < 0,001$). Через месяц после трансплантации печени уровень гормона достоверно снижается по сравнению с уровнем до операции ($p < 0,001$); через год после трансплантации печени уровень гормона роста у детей-реципиентов сопоставим с его уровнем у здоровых детей. Взаимосвязи между уровнем гормона роста и антропометрическими показателями у детей с циррозом печени до операции не было выявлено. Через год после трансплантации печени отмечалась достоверная прямая корреляция между концентрацией гормона роста в крови и ростом детей ($r = 0,79$, $p < 0,01$). Изучение динамики гормона роста у детей до и после трансплантации печени представляет интерес как объективный критерий восстановления регуляции физического развития детей после трансплантации печени и как дополнительный показатель, позволяющий оценивать тяжесть заболевания печени.

Ключевые слова: гормон роста, цирроз печени, трансплантация печени.

GROWTH HORMONE LEVEL EVOLUTION IN CHILDREN WITH HEPATOBILIARY DISEASES, UNDERGOING LIVER TRANSPLANTATION

Shevchenko O.P.¹, Tsiurulnikova O.M.¹, Lourie Y.E.¹, Bougrov A.V.², Tsiurulnikova I.E.¹, Akhaladze D.G.¹, Gautier S.V.¹

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

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

End stage liver disease is often associated with growth retardation in children with congenital and hereditary diseases of hepatobiliary system. The aim was to investigate the serum growth hormone level before and after liver transplantation in 52 children with congenital and hereditary diseases of hepatobiliary system. Data of our research work revealed increased serum level of growth hormone in children with liver cirrhosis ($3,32 \pm 7,7$ ng/ml vs. $1,16 \pm 1,46$ ng/ml in healthy children, $p = 0,01$), which correlates with PELD score ($r = 0,62$, $p < 0,001$). In a month after liver transplantation growth hormone concentration decreases ($p < 0,001$) and in a year after transplantation it doesn't differ from healthy children. There wasn't revealed any interaction between serum growth hormone level and anthropometric parameters before liver transplantation, but in a year after there was significant correlation between growth hormone concentration and height ($r = 0,79$, $p = 0,01$). Investigation of growth hormone level in children with liver cirrhosis and its evolution after liver transplantation is of interest as objective criterion of recovery of physical development regulation and as an additional parameter, which correlates with severity of end-stage liver disease.

Key words: growth hormone, liver cirrhosis, liver transplantation.

Статья поступила в редакцию 21.06.12 г.

Контакты: Шевченко Ольга Павловна, д. м. н., профессор, зам. директора по научно-исследовательской работе.

Тел. 8-963-644-96-00, e-mail: transplant2009@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Для детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы в терминальной стадии характерна задержка физического развития, что объясняется рядом причин: общей тяжестью состояния, гепатодепрессивным синдромом, дефицитом питания, синдромом мальабсорбции, а также нарушением гормональной регуляции роста. Эндокринные изменения, наблюдаемые при циррозе печени, большей частью имеют вторичный характер и зависят в значительной мере от стадии печеночной недостаточности. В частности, цирроз печени у детей, как и у взрослых, сопровождается повышением концентрации гормона роста в плазме крови [16]. Гормон роста секретируется передней долей гипофиза и регулирует рост у детей, а также отвечает за анаболические эффекты у детей и взрослых. Основным посредником анаболических и митогенных эффектов гормона роста является инсулиноподобный фактор роста-1 [4], в то же время гормон роста оказывает прямой эффект на ряд клеток и тканей. Известно, что на поверхности тимоцитов и эпителиальных клетках тимуса имеются рецепторы к гормону роста, за счет чего последний обеспечивает пролиферацию и миграцию тимоцитов, участвует в дифференцировке незрелых Т-клеток, что позволяет рассматривать гормон роста как иммуномодулирующий фактор [13, 15].

Повышение концентрации гормона роста при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы в терминальной стадии связано с нарушением синтеза инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) печенью и уменьшением ингибирующего влияния последнего на секрецию гормона роста гипофизом по механизму отрицательной обратной связи [1, 3, 4, 11]. Исследование концентрации гормона роста проводится для дифференциальной диагностики различных нарушений роста. Классическим клиническим примером дефицита гормона роста является гипопитуитаризм, а избыточной секреции – акромегалия [1]. Ряд заболеваний, таких как ювенильный артрит, болезнь Крона, хроническая почечная недостаточность, сопровождается синдромом резистентности к гормону роста, когда секреция этого гормона гипоталамусом сохранена и даже повышена, но при этом наблюдается отставание детей в физическом развитии за счет нарушений на уровне рецепторов, белков-переносчиков или внутриклеточных медиаторов [10, 17, 18]. Цирроз печени также сопровождается вторичным синдромом резистентности к гормону роста, патогенез которого связан с уменьшением количества рецепторов к гормону роста на поверхности гепатоцитов, уменьшением массы паренхимы печени, влиянием провоспалительных цитокинов [7, 9, 14].

Исследование эффективности терапии гормоном роста детей в раннем периоде после трансплантации печени показало улучшение нутритивного статуса на фоне лечения при отсутствии влияния на сроки восстановления функций трансплантата печени и на частоту эпизодов отторжения [19]. В другом исследовании была показана неэффективность лечения задержки роста рекомбинантным препаратом гормона роста у детей с циррозом печени до трансплантации, что согласуется с представлениями о развитии резистентности к гормону роста при терминальных стадиях заболеваний гепатобилиарной системы [7]. По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, терапия гормоном роста взрослых пациентов с циррозом печени в течение четырех недель сопровождалась следующими эффектами: уменьшение резистентности гепатоцитов к гормону роста, снижение интенсивности катаболических процессов и протеолиза, увеличение интенсивности липолиза и окисления липидов. Из нежелательных эффектов были отмечены усиление инсулинорезистентности и антинатрийуретический эффект, клинически проявлявшийся в нарастании отечного синдрома [20]. Таким образом, в настоящее время не сформировано четкого представления о роли гормона роста и соматотропной оси в патогенезе осложнений цирроза печени и возможностях применения данных гормонов в диагностических и терапевтических целях при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы.

Цель настоящего исследования – изучить содержание гормона роста в плазме у детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы и динамику его концентрации после родственной трансплантации фрагмента печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 52 ребенка с циррозом печени в исходе наследственных и врожденных заболеваний гепатобилиарной системы, 28 мальчиков и 24 девочки в возрасте от 3 до 36 ($19,5 \pm 16,5$) месяцев. Этиология цирроза включала следующие заболевания: атрезия желчевыводящих путей ($n = 33$), гипоплазия желчевыводящих путей ($n = 7$), синдром Алажилля ($n = 4$), болезнь Байлера ($n = 7$), тирозинемия ($n = 1$).

Группа сравнения состояла из 17 детей, 10 мальчиков и 7 девочек, практически здоровых, обследованных после лечения дисбактериоза кишечника, без прочих заболеваний. Возраст детей в группе сравнения был от 6 до 36 (21 ± 15) месяцев, антропометрические показатели (рост, вес) находились в диапазоне средних популяционных значений (25–75-й перцентиль).

Детям с циррозом печени выполнялась операция – гепатэктомия с сохранением нижней полой вены, ортотопическая трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора [2]. Все пациенты получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию на основе ингибиторов кальциневрина.

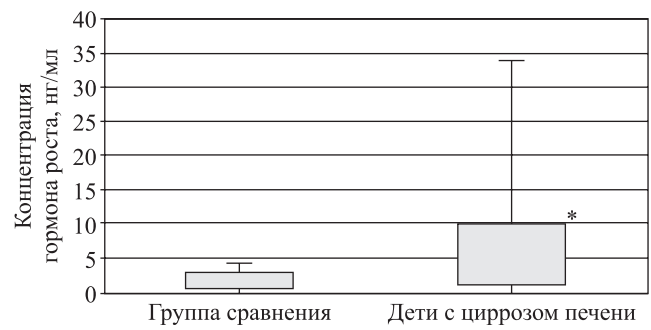
Плановое обследование включало антропометрию (измерение длины и массы тела), физикальное обследование, биохимический и общий анализы крови, общий анализ мочи, анализ коагулограммы (в клинично-диагностической лаборатории, заведующая – к. м. н. Шмерко Н.П.), измерение концентрации такролимуса или циклоспорина, вирусологическое (в лаборатории трансплантационной иммунологии, заведующий – к. м. н. В.Ю. Абрамов) и бактериологическое (в бактериологической лаборатории, заведующая – д. м. н. Н.И. Габриэлян) исследование. Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерная томография органов брюшной полости, грудной клетки и головного мозга, МРТ-холангиография. Оценка физического развития детей проводилась с помощью метода перцентилей (ростовых кривых) и сигмальных отклонений (оценка SDS – Standart deviation score – коэффициента стандартного отклонения), согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [21]. Тяжесть заболевания гепатобилиарной системы оценивалась по шкале PELD (pediatric end-stage liver decease) [6, 12]. Расчет балла по шкале PELD проводился по лабораторным показателям (концентрация альбумина, креатинина, общего билирубина, международное нормализованное отношение), измеренным в день госпитализации пациента.

Концентрацию гормона роста измеряли в плазме крови иммуноферментным методом ELISA (Diagnostic Biochem Canada Inc). В этих же образцах плазмы крови измеряли концентрацию общего и свободного ИФР-1 иммуноферментным методом (IDS Ltd. OSTEIA® IGF-1, Diagnostic System Laboratory, США).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью непараметрических критериев (медиана, критерии Манна–Уитни, критерий корреляции Спирмена).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У детей с врожденными и наследственными заболеваниями печени и желчевыводящих путей медиана концентрации гормона роста составила $3,32 \pm 7,7$ нг/мл, от 0,01 до 33,88 нг/мл, и была достоверно ниже, чем в группе сравнения – $1,16 \pm 1,46$ нг/мл, от 0,08 до 4,17 нг/мл (рис. 1).



* $p = 0,01$ в сравнении со здоровыми детьми

Рис. 1. Концентрация гормона роста в плазме крови детей с циррозом печени и у здоровых детей

У 13 детей с циррозом печени при госпитализации рост находился в диапазоне средних популяционных значений (25–75-й перцентиль), у 28 детей рост соответствовал SDS-1 (<25-го перцентиль), у 9 детей – SDS-2 (<3-го перцентиль). Масса тела у 16 детей находилась в диапазоне средних популяционных значений (25–75-й перцентиль), у 23 детей соответствовала SDS-1 (<25-го перцентиль), у 11 детей – SDS-2 (<3-го перцентиль). У детей с циррозом печени концентрация гормона роста в плазме крови не коррелировала с антропометрическими показателями, в отличие от группы сравнения, в которой уровень гормона роста достоверно коррелировал с ростом ($r = 0,59$, $p = 0,01$).

В группе детей с циррозом печени была выявлена достоверная прямая корреляция между концентрацией гормона роста в плазме крови и тяжестью заболевания печени, оцененной по шкале PELD (рис. 2).

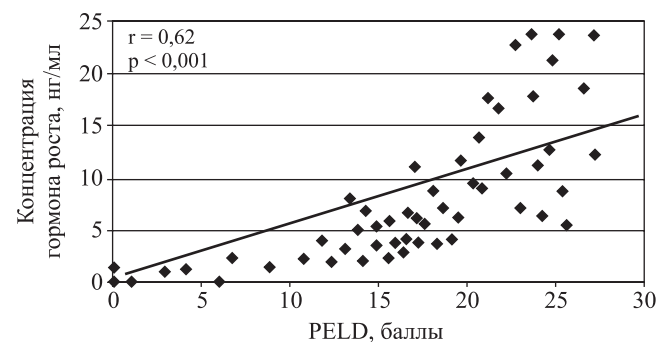


Рис. 2. Взаимосвязь между концентрацией гормона роста в плазме крови детей с циррозом печени и тяжестью заболевания, оцененной по шкале PELD

Дети с циррозом печени были разделены на три группы в зависимости от тяжести заболевания печени по шкале PELD: 1-я группа – PELD 0–10 баллов ($n = 7$), 2-я группа – PELD 10–20 баллов ($n = 26$), 3-я группа – PELD > 20 баллов ($n = 19$) (рис. 3). В первой группе уровень гормона роста составил $1,09 \pm$

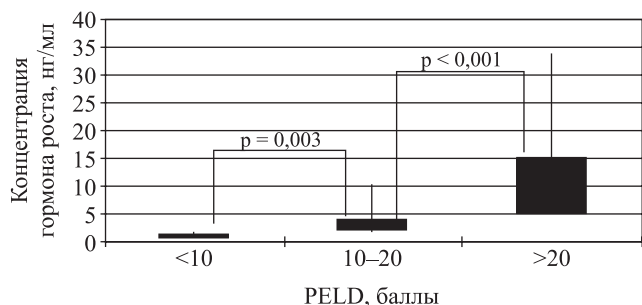


Рис. 3. Концентрация гормона роста в плазме крови детей с циррозом печени в зависимости от тяжести заболевания, оцененной по шкале PELD

0,75 нг/мл, во второй группе – $2,67 \pm 2,05$ нг/мл, в третьей группе – $10,88 \pm 9,65$ нг/мл. Различия между всеми группами, рассчитанные по критерию Манна–Уитни, достоверны ($p = 0,003$ между 1-й и 2-й группами, $p < 0,001$ между 2-й и 3-й группами). При этом концентрация гормона роста в плазме у детей из первой группы, с относительно компенсированным циррозом печени, была сопоставима с концентрацией гормона роста у практически здоровых детей из группы сравнения ($p = 0,3$), а концентрация гормона роста у детей из второй и третьей групп (баллы по шкале PELD > 10) была достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

У детей с циррозом печени были обнаружена слабая прямая корреляция концентрации гормона роста в плазме крови с активностью аланинаминотрансферазы ($r = 0,34$, $p = 0,01$) и аспаратамино-трансферазы ($r = 0,32$, $p = 0,01$), с концентрацией общего билирубина ($r = 0,36$, $p = 0,01$) и обратная корреляция с концентрацией альбумина и креатинина, измеренными в день госпитализации ($r = -0,46$, $p = 0,01$, и $r = -0,45$, $p = 0,01$, соответственно). Взаимосвязи между концентрацией гормона роста и уровнем альбумина накануне операции, т. е. после проведенного лечения, включавшего трансфузионную терапию, не было выявлено, но сохранялись прежние корреляции с остальными вышеперечисленными лабораторными показателями. Выявлена слабая обратная корреляция между концентрацией гормона роста и концентрацией свободного ИФР-1 ($r = -0,39$, $p = 0,001$).

Через месяц (28–32-е сутки) после родственной трансплантации фрагмента печени концентрация гормона роста в плазме крови детей снижалась, медиана составила $1,36 \pm 1,19$ нг/мл ($p < 0,001$ в сравнении с таковой до операции) (рис. 4). Взаимосвязь уровня гормона роста с рутинными лабораторными показателями отсутствовала, но сохранялась слабая обратная корреляция с концентрацией свободного ИФР-1 ($r = -0,41$, $p = 0,01$).

Через год после трансплантации печени концентрация гормона роста в плазме крови детей соста-

вила $2,58 \pm 2,3$ и не различалась с показателями здоровых детей в группе сравнения ($p = 0,5$) (рис. 4). Антропометрические показатели детей через год после операции находились в диапазоне 25–75-го перцентилей (SDS-1; SDS+1) у 47 детей, и в диапазоне 3–25-го перцентилей (SDS-1) у 5 детей, физическое развитие всех детей было гармоничным. Рост детей из исследуемой группы достоверно коррелировал с концентрацией гормона роста ($r = 0,55$, $p = 0,01$). Взаимосвязи концентрации гормона роста с уровнем общего или свободного ИФР-1 через год после трансплантации печени не обнаружено.

Тяжесть общего состояния детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы, которым планируется трансплантация печени, и сложность самой операции требуют тщательного обследования пациентов в предоперационном периоде, всестороннего мониторинга в раннем послеоперационном периоде и наблюдения в отдаленном периоде [2]. Для этого используется широкий спектр лабораторных исследований, и в то же время ведется поиск новых диагностических методов, направленных на определение оптимальных сроков оперативного вмешательства, прогнозирование исхода лечения, оценку функций трансплантата. Изучение содержания и динамики гормона роста при трансплантации печени детям представляет интерес для поиска не только новых диагностических методов, но и терапевтических мишеней. Исследование динамики гормона роста у детей до и после трансплантации печени актуально и как метод объективного наблюдения нарушений роста. Исследования, проведенные у взрослых пациентов с циррозом печени, выявили, что уровень гормона роста значительно повышен до трансплантации печени и снижается до нормальных значений

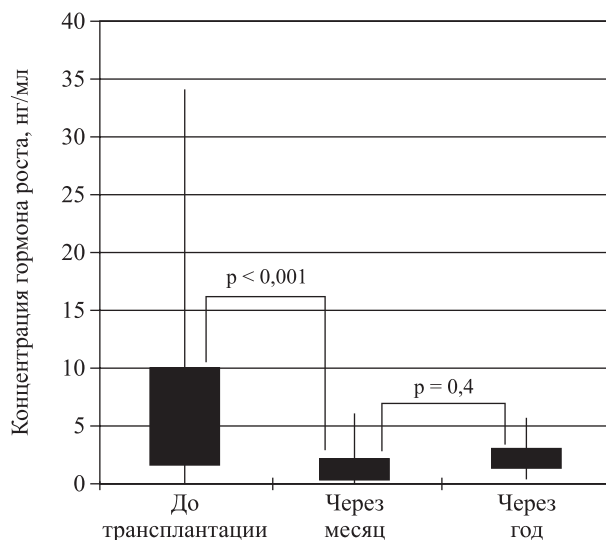


Рис. 4. Динамика концентрации гормона роста в плазме крови детей после родственной трансплантации фрагмента печени

через 3 нед. после операции [11, 16]. Повышение концентрации гормона роста авторы исследований связывают с нарушением синтеза ИФР-1 печенью на терминальной стадии гепатобилиарных заболеваний, для которой характерна сниженная по сравнению со здоровыми добровольцами концентрация ИФР-1 в плазме крови. На 7-е сутки после трансплантации печени у взрослых пациентов наблюдается повышение концентрации ИФР-1, что рассматривается как проявление аутокринных механизмов регенерации печени в раннем послеоперационном периоде [5]. В ранее проведенном нами исследовании было выявлено, что для детей с заболеваниями гепатобилиарной системы также характерна более низкая концентрация ИФР-1 в сравнении со здоровыми детьми; через месяц после трансплантации печени отмечается достоверное повышение уровня ИФР-1 по сравнению с состоянием до операции, и через год после трансплантации средняя концентрация ИФР-1 в крови у прооперированных детей не отличается от таковой в группе здоровых детей [3].

Настоящее исследование показало, что у детей с циррозом печени уровень гормона роста в крови достоверно выше, чем у здоровых детей. При этом не обнаружено корреляции между антропометрическими показателями и концентрацией гормона роста в крови у детей с циррозом печени. В то же время выявлена прямая корреляция между уровнем гормона роста и баллом по шкале PELD, применяющейся для оценки тяжести терминальных стадий заболеваний печени и краткосрочного прогноза выживаемости. Через месяц после трансплантации печени отмечается достоверное снижение уровня гормона роста по сравнению с состоянием до операции. Через год после трансплантации печени состояние детей характеризовалось значительным улучшением антропометрических параметров, при этом концентрация гормона роста в крови была сопоставима с его концентрацией в группе сравнения, т. е. у практически здоровых детей, и достоверно коррелировала с ростом прооперированных детей.

Измерение уровня гормона роста в плазме крови у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы может использоваться для оценки тяжести нарушений физического развития до трансплантации печени и верификации восстановления гормональной оси, регулирующей рост, после операции. Последующее изучение взаимосвязей данной гормональной системы с другими факторами, влияющими на функцию трансплантата печени и течение послеоперационного периода, позволит оценить возможности применения гормона роста при оценке эффективности лечения нарушений роста у детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы после трансплантации печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. М.: Универсум пубблишинг, 2006. 600 с.
2. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. и др. Трансплантация печени: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 248 с.
3. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Бугров А.В. Инсулиноподобный фактор роста-1 при трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012. № 1. С. 50–54.
4. Лурье Ю.Э. Инсулиноподобный фактор роста-1 // Лаборатория. 2011. № 4. С. 3–6.
5. Bassanello M., De Palo E.F., Lancerin F. et al. Growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis recovery after liver transplantation: a preliminary prospective study // Liver transpl. 2004 May. Vol. 10 (5). P. 692–698.
6. Barshes N.R., Lee T.C., Udell I.W. The pediatric end-stage liver disease (PELD) model as a predictor of survival benefit and posttransplant survival in pediatric liver transplant recipients // Liver Transpl. 2006 Mar. Vol. 12 (3). P. 475–480.
7. Bucuvalas J.C., Horn J.A., Chernausek S.D. Resistance to growth hormone in children with chronic liver disease // Pediatr. Transplant. 1997 Aug. Vol. 1 (1). P. 73–79.
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. Donaghy A.J., Delhanty P.J., Ho K.K. et al. Regulation of the growth hormone receptor / binding protein, insulin-like growth factor ternary complex system in human cirrhosis // J. Hepatol. 2002 Jun. Vol. 36 (6). P. 751–758.
10. Malemud C.J. Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis // Clin. Chim. Acta. 2007 Jan. Vol. 375 (1–2). P. 10–19.
11. Moller S., Becker U. Insulin-like growth factor 1 and growth hormone in chronic liver disease // Dig. Dis. 1992. Vol. 10 (4). P. 239–248.
12. McDiarmid S.V., Anand R., Lindblom A.S. Development of pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation // Transplantation. 2002. Vol. 74 (2). P. 173–181.
13. Morrhaye G., Kermani H., Legros J.-J. et al. Impact of growth hormone deficiency and growth hormone replacement upon thymus function in adult patients. PLoS ONE. Vol. 4 (5). E. 56688.
14. Picardi A., Gentilucci U.V., Zardi E.M. et al. TNF-alpha and growth hormone resistance in patients with chronic liver disease // J. Interferon Cytokine Res. 2003 May. Vol. 23 (5). P. 229–235.
15. Savino V., Postel-Vinay P.C., Smaniotto S. et al. The thymus gland: a target organ for growth hormone // Scand. J. Immunol. 2002. Vol. 55. P. 442–452.
16. Seehofer D., Steinmueller T., Graef K.J. et al. Pituitary function test and endocrine status in patient with cirrhosis of the liver before and after hepatic transplantation // Ann. Transplant. 2002; Vol. 7 (2). P. 32–37.

17. *Shamir R., Phillip M., Levine A.* Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2007 May. Vol. 13 (5). P. 620–628.
18. *Tonschoff B., Blum W.F., Mehls O.* Derangements of the somatotrophic hormone axis in chronic renal failure // *Kidney Int. Suppl.* 1997 Mar. Vol. 58. S. 106–113.
19. *Yu L.X., Liu Y.H., Shen Z.Y., Kang M.N.* Prospective study of effect of recombinant human growth hormone on nutritional status and immune function in early postoperative stage of liver transplantation // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2007 Jul. Vol. 19 (7). P. 390–393.
20. *Wallace J.D., Abbott-Johnson W.J., Crawford D.H. et al.* GH treatment in adults with chronic liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002 Jun. Vol. 87 (6). P. 2751–2759.
21. WHO Multicentre Growth Reference Study Group: WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006. 312 p. (Available at: http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/)