

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-2-140-147

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГОРМОНА РОСТА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Р.М. Курабекова<sup>1</sup>, О.В. Силина<sup>1</sup>, О.М. Цирульникова<sup>1, 2</sup>, И.Е. Пашкова<sup>1</sup>, О.Е. Гичкун<sup>1, 2</sup>, Г.А. Олефиренко<sup>1</sup>, С.Ю. Олешкевич<sup>1</sup>, А.Р. Монахов<sup>1, 2</sup>, О.П. Шевченко<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Гормон роста (ГР) играет ведущую роль в регуляции метаболизма и роста клеток и тканей. Его эффекты опосредованы через так называемые соматомедины, среди которых важнейший – продуцируемый в печени инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1). Было показано, что уровень ГР в крови реципиентов печени связан с клиническими результатами трансплантации. **Цель работы:** оценить прогностическую значимость гормона роста при трансплантации печени детям раннего возраста. **Материалы и методы.** В исследование включено 148 детей (61 мальчик) в возрасте от 2 до 60 месяцев (медиана – 8) в терминальной стадии болезней печени в исходе атрезии желчевыводящих путей (n = 86), гипоплазии желчевыводящих путей (n = 14), болезни Байлера (n = 15), синдрома Алажилля (n = 12), синдрома Кароли (n = 5) и других заболеваний печени (n = 16, криптогенный цирроз, фульминантный и аутоиммунный гепатит, синдромы Криглера–Найяра и Бадда–Киари, дефицит  $\alpha$ -1 антитрипсина, гликогеноз и гепатобластома). Всем пациентам была проведена трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора. Концентрацию гормона роста измеряли с помощью иммуноферментного анализа до, через месяц и год после трансплантации. **Результаты.** Медиана уровня гормона роста в плазме крови детей с заболеваниями печени составляла 4,3 [1,6–7,2] нг/мл, была достоверно выше, чем у здоровых детей того же возраста – 1,2 [0,3–2,4] нг/мл,  $p = 0,001$ , в то время как средний рост и масса тела были ниже, чем у здоровых. Уровень ГР достоверно снижался после трансплантации; через месяц и спустя год не отличался от такового у здоровых детей ( $p = 0,74$ ,  $p = 0,67$  соответственно). Через месяц после трансплантации уровень ГР у переживших год реципиентов был ниже, чем у не переживших ( $p = 0,02$ ); диагностически значимый пороговый уровень ГР составил 1,8 нг/мл. До трансплантации печени уровень ГР в крови не различался у реципиентов, переживших и не переживших год после трансплантации. У детей с уровнем ГР в крови после трансплантации печени ниже 1,8 нг/мл расчетная вероятность пережить год после трансплантации была в 9 раз выше, чем у пациентов с концентрацией гормона в крови выше порогового значения. **Заключение.** Уровень гормона роста в крови детей – реципиентов печени может служить позитивным прогностическим показателем результатов трансплантации печени детям раннего возраста.

*Ключевые слова:* трансплантация печени, гормон роста, педиатрическая трансплантация, дети-реципиенты.

**Для корреспонденции:** Курабекова Ривада Мусабековна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, 1. Тел. (499) 190-53-41. E-mail: kourabr@yandex.ru

**Corresponding author:** Rivada Kurabekova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 190-53-41. E-mail: kourabr@yandex.ru

# PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF GROWTH HORMONE IN PEDIATRIC LIVER TRANSPLANTATION

R.M. Kurabekova<sup>1</sup>, O.V. Silina<sup>1</sup>, O.M. Tsirulnikova<sup>1, 2</sup>, I.E. Pashkova<sup>1</sup>, O.E. Gichkun<sup>1, 2</sup>, G.A. Olefirenko<sup>1</sup>, S.Yu. Oleshkevich<sup>1</sup>, A.R. Monakhov<sup>1, 2</sup>, O.P. Shevchenko<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Growth hormone (GH) plays a leading role in the regulation of cell and tissue metabolism and growth. Its effects are mediated through the so-called somatomedins, among which the most important is the liver-produced insulin-like growth factor 1 (IGF-1). It has been reported that serum GH levels in liver recipients is related to the clinical transplant outcomes. **Objective:** to evaluate the prognostic significance of GH in pediatric liver transplantation (LT). **Materials and methods.** The study enrolled 148 children (61 boys) aged 2 to 60 months (median, 8) with end-stage liver disease resulting from biliary atresia (n = 86), biliary hypoplasia (n = 14), Byler disease (n = 15), Alagille syndrome (n = 12), Caroli syndrome (n = 5), and other liver diseases (n = 16, cryptogenic cirrhosis, fulminant and autoimmune hepatitis, Crigler–Najjar and Budd–Chiari syndromes, alpha-1 antitrypsin deficiency, glycogenosis and hepatoblastoma). All the patients were transplanted with the left lateral segment of the liver from a living related donor. GH concentrations were measured by enzyme immunoassay before, at one month and at one year after transplantation. **Results.** Median plasma GH levels in children with liver disease were 4.3 [1.6–7.2] ng/mL, significantly higher than in healthy children of the same age at 1.2 [0.3–2.4] ng/mL, p = 0.001, while mean height and body weight were lower than in healthy controls. GH levels decreased significantly after transplantation. At one month and one year later, the levels did not differ from those of healthy children (p = 0.74, p = 0.67, respectively). One month after transplantation, GH concentrations were lower in 1-year survivors than in non-survivors (p = 0.02); the diagnostically significant threshold GH level was 1.8 ng/mL. Prior to LT, plasma GH levels did not differ between 1-year survivors and non-survivors. Children with GH levels below 1.8 ng/mL post-LT were 9 times more likely to survive one year post-transplant than patients with levels above the threshold. **Conclusion.** GH concentrations in pediatric liver recipients is a positive prognostic indicator of pediatric LT outcomes.

*Keywords: liver transplantation, growth hormone, pediatric transplantation, pediatric recipients.*

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени детям с терминальной стадией болезни печени является в настоящее время единственным радикальным методом их лечения, позволяющим достичь не только высокой выживаемости, но и полноценной физической и социальной реабилитации. Выживаемость детей – реципиентов печени от живых родственных доноров, по данным международных исследователей, составляет через год 86–96% [1, 2]. Опыт НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова показывает, что выживаемость в течение первого года после трансплантации превышает 90% [3].

В настоящее время нет принятых методов прогнозирования результатов трансплантации у детей-реципиентов на основе объективных показателей. Валидизация методов прогнозирования является перспективным подходом к дальнейшему улучшению результатов трансплантации печени детям [4, 5].

Важными факторами, связанными с продолжительностью и качеством жизни, являются гормон роста и инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), исследованию которых в последние десятилетия уделяется большое внимание [6, 7].

Гормон роста и ИФР-1 – значимые звенья гуморальной регуляции функции печени: ИФР-1 является медиатором анаболических и митогенных эффектов ГР в периферических тканях. Более 90% циркулирующего в системном кровотоке ИФР-1 синтезируется в печени. Продукция ИФР-1 регулируется ГР, который стимулирует его выработку клетками печени. В свою очередь, ИФР-1 регулирует продукцию ГР по типу обратной отрицательной связи [8, 9].

Система «гормон роста – ИФР-1» контролирует рост клеток и тканей, тесно связана с функцией печени и может влиять на выживаемость пациентов с заболеваниями печени и реципиентов после трансплантации [10, 11]. Предполагается, что ГР влияет на результаты трансплантации печени детям опосредованно через регуляцию роста и массы тела, функции гепатоцитов и активность иммунной системы [12–14]. У детей – реципиентов печени данных о нейрогуморальной регуляции функции трансплантата недостаточно.

Цель настоящей работы – оценить прогностическую значимость гормона роста при трансплантации печени детям раннего возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 148 детей – 61 мальчик и 87 девочек в возрасте от 2 до 60 месяцев (медиана – 8) с терминальной стадией заболеваний печени. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. Для участия в исследовании законные представители пациентов подписали письменное информированное согласие, которое хранится в их истории болезни.

У включенных в исследование детей причинами печеночной недостаточности являлись: атрезия желчевыводящих путей (АЖВП,  $n = 86$ ), гипоплазия желчевыводящих путей (ГЖВП,  $n = 14$ ), болезнь Байлера ( $n = 15$ ), синдром Алажилля ( $n = 12$ ), синдром Кароли ( $n = 5$ ) и другие заболевания ( $n = 16$ ), такие как криптогенный цирроз, фульминантный гепатит, аутоиммунный гепатит, синдром Криглера–Найяра, синдром Бадда–Киари, дефицит  $\alpha$ -1 антитрипсина, гликогеноз и гепатобластома. Всем пациентам была проведена трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора. После трансплантации пациенты получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус, микофенолаты и кортикостероиды.

Группа сравнения состояла из 16 практически здоровых детей, 9 мальчиков и 7 девочек, обследованных после лечения дисбактериоза кишечника. Медиана возраста детей в группе сравнения составляла 12 (6–25) месяцев. Для сравнения антропометрических показателей реципиентов, представленных средними значениями и среднеквартильным отклонением, использовали референтные данные ВОЗ для здоровых детей того же возраста [15].

Измерение содержания гормона роста проводили в плазме, полученной из венозной крови, взятой натощак между 8 и 10 часами утра. Кровь забиралась в одноразовые пластиковые пробирки (BD Vacutainer, Becton Dickinson, США), содержащие антикоагулянты (этилендиаминтетрауксусная кислота или цитрат натрия). Плазма крови, полученная путем центрифугирования при ускорении 1500 g в течение 10 минут, хранилась при температуре  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа. Концентрацию ГР в плазме крови измеряли иммуноферментным методом с использованием набора реагентов (DBC, Канада) в соответствии с инструкцией производителя. Результаты измерения концентрации ГР представлены значениями медианы и интерквартильного размаха с 25-го по 75-й процентиль.

Статистический анализ проводили методами параметрической и непараметрической статистики. При сравнении параметрических выборок использовали t-критерий Фишера. Для сравнения независимых непараметрических переменных рассчитывали

U-критерий Манна–Уитни, при сравнении зависимых выборок использовали парный критерий Вилкоксона, корреляционный анализ проводили по Спирману. Статистически значимыми считали различия, когда вероятность ошибки составляла менее 0,05 ( $p < 0,05$ ).

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

Диагностическую чувствительность и специфичность теста, а также оптимальное пороговое значение гормона роста определяли в точке максимальной суммы чувствительности и специфичности. Чувствительность теста определяли как долю больных с положительным тестом среди всех заболевших. Специфичность теста определяли как долю здоровых с отрицательным результатом 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), прогностическую значимость положительного (PPV – positive predictive value) и отрицательного (NPV – negative predictive value) результатов. Точность метода определялась как доля правильных результатов, отношение числа истинно положительных и истинно отрицательных результатов к общему числу исследований. Прогностическая значимость положительного результата, отражающая вероятность заболеть при положительном тесте, определялась как доля истинно положительных от общего числа всех положительных. Прогностическая значимость отрицательного результата, т. е. вероятность не заболеть при отрицательном тесте: доля истинно отрицательных в общем числе отрицательных данных.

Расчет данных проводили с помощью компьютерных статистических программ: MS Office Excel (MS, США), SPSS Statistics 20 (IBM, США) и Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Показанием к трансплантации печени детям в возрасте 2–60 месяцев (медиана – 8) была терминальная стадия печеночной недостаточности, причиной которой в 90% случаев были врожденные и наслед-

ственные заболевания гепатобилиарной системы и в 10% случаев – редкие метаболические нарушения. Основные характеристики включенных в исследование реципиентов представлены в табл. 1.

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.

Таблица 1  
Основные характеристики реципиентов печени  
Main characteristics of liver recipients

Характеристики	Показатели
Число, n	148
Возраст, мес., медиана (диапазон)	8 (2–60)
Пол, n (%)	
мальчики	61 (41)
девочки	87 (59)
Заболевания печени, n (%):	
атрезия желчевыводящих путей	86 (58,1)
гипоплазия желчевыводящих путей	14 (9,5)
синдром Алажилля	12 (8,1)
болезнь Байлера	15 (10,1)
синдром Кароли	5 (3,4)
другие:	16 (10,8)
криптогенный цирроз,	
фульминантный гепатит,	
аутоиммунный гепатит,	
синдром Криглера–Найяра	
синдром Бадда–Киари,	
дефицит $\alpha$ -1 антитрипсина,	
гликогеноз,	
гепатобластома	

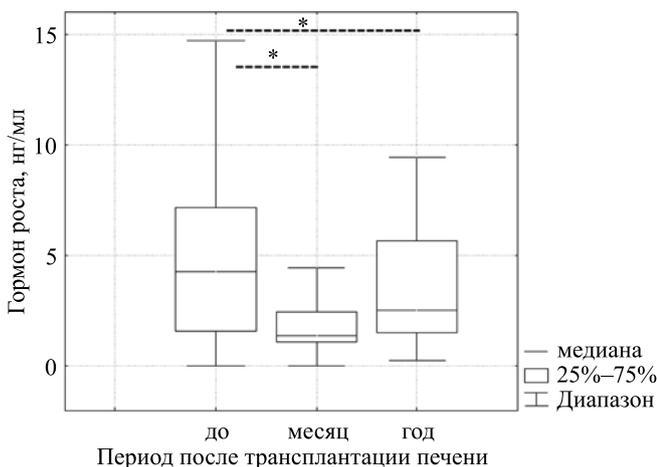


Рис. 1. Уровни гормона роста в крови детей до и в различные сроки после трансплантации печени, \* –  $p < 0,05$  в сравнении с уровнем до ТП

Fig. 1. GH levels in children before and at various times after LT. \* –  $p < 0.05$  compared to pre-transplant levels

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

Средний рост пациентов, включенных в исследование, составлял  $71,2 \pm 8,2$  см и был значимо ниже среднего референтного значения для здоровых детей того же возраста (по данным ВОЗ –  $75 \pm 6$  см,  $p = 0,00$ ). Масса тела реципиентов составляла  $7,9 \pm 2,3$  кг и была ниже, чем у здоровых детей –  $9,5 \pm 2$  кг,  $p = 0,00$ .

Рост реципиентов через год после трансплантации в среднем составлял  $82,1 \pm 7,6$  см и оставался достоверно ниже среднего референтного значения для здоровых пациентов того же возраста (по данным ВОЗ –  $87 \pm 7$  см,  $p = 0,00$ ) [15]. Среднее значение массы тела реципиентов –  $11,5 \pm 2,2$  кг – статистически не отличалось от референтных значений для здоровых детей того же возраста –  $12 \pm 2$  кг,  $p = 0,06$ .

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.

На рис. 1 представлен сравнительный анализ содержания ГР в плазме крови детей до, через месяц и год после трансплантации печени.

Через месяц после трансплантации печени содержание ГР в плазме крови реципиентов составило  $1,4 [1,1–2,4]$  нг/мл и было достоверно ниже, чем до операции ( $p = 0,001$ ). Через год после трансплантации концентрация ГР у реципиентов составила  $2,5 [1,5–5,7]$  нг/мл и была достоверно ниже, чем до операции ( $p = 0,049$ ). И через месяц после трансплантации, и через год уровень ГР в крови реципиентов не отличался от уровня у здоровых детей ( $p = 0,74$ ,  $p = 0,67$  соответственно).

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 рис. 2.

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 транс-

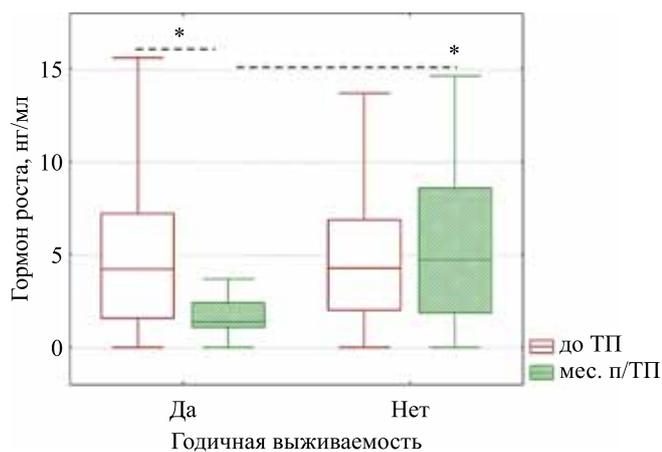


Рис. 2. Уровни гормона роста до и через месяц после трансплантации печени (ТП) у реципиентов, переживших и не переживших год, \* –  $p < 0,05$

Fig. 2. GH levels before and one month after liver transplantation in 1-year survivors and non-survivors. \* –  $p < 0.05$

плантации печени имеет место достоверное снижение уровня ГР в крови, при неблагоприятном уровне ГР не меняется. Концентрации ГР до трансплантации у переживших и не переживших год реципиентов не различались ( $p = 0,78$ ); через месяц после нее содержание ГР в крови переживших год реципиентов было достоверно ниже, чем у непереживших.

Для определения возможности использовать данные о концентрации ГР в крови реципиентов через месяц для прогноза результатов через год проведен анализ зависимости между чувствительностью и специфичностью теста при различных концентрациях ГР в крови реципиентов (рис. 3).

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 (рис. 4).

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 табл. 2 представлены рассчитанные информативные характеристики теста.

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%.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Прогнозирование результатов трансплантации печени детям имеет важное значение, так как дает возможность использовать более персонализированный подход к ведению пациентов на ранних сроках 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 уровень альбумина, недостаточно эффек-

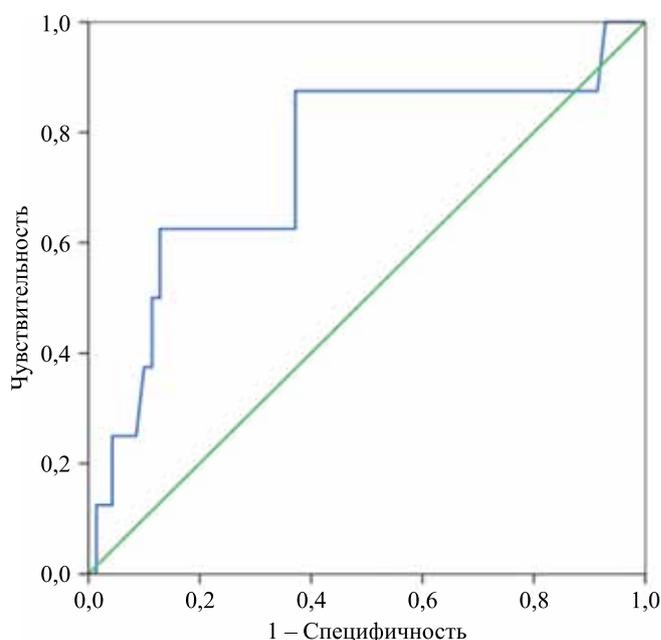


Рис. 3. ROC-анализ концентрации ГР в плазме крови детей-реципиентов через месяц после трансплантации печени для оценки годичной выживаемости, AUC =  $0,74 \pm 0,10$ ; 95% ДИ 0,54–0,95,  $p < 0,05$

Fig. 3. ROC analysis of plasma GH levels in pediatric recipients one month after LT to assess 1-year survival, AUC =  $0.74 \pm 0.10$ ; 95% CI 0.54–0.95,  $p < 0.05$

тивны; отчасти это может объясняться интенсивной заместительной терапией в раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов печени [16–18].

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 в наших исследованиях было показано, что у детей с заболеваниями гепатобилиарной систе-

мы уровень ГР 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» [19, 20].

В настоящей работе установлено достоверное снижение уровня ГР в крови после трансплантации печени. Снижение ГР может объясняться продукцией ИФР-1 трансплантатом; отсутствие достоверной динамики ГР является косвенным свидетельством недостаточной продукции ИФР-1 трансплантатом, т. е. функциональной несостоятельностью трансплантата. Обнаруженные факты подтверждают наличие влияния трансплантата печени на продукцию ГР.

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

На основе оценки диагностической эффективности уровня гормона роста с помощью общепринятых методов С-статистики – построения ROC-кривой, определения пороговых значений и расчета информативных характеристик теста – показано, что содержание ГР 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

Таблица 2

**Характеристики теста для оценки годичной выживаемости реципиентов на основе определения уровня ГР через месяц после трансплантации печени**

**Characteristics of the test to assess 1-year recipient survival based on GH levels one month after LT**

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

\* –  $p < 0,05$ .

\* –  $p < 0,05$ .

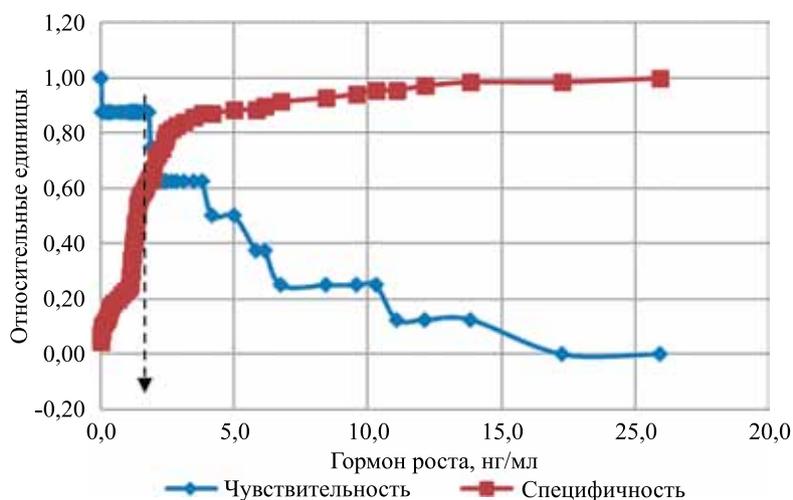


Рис. 4. Зависимость чувствительности и специфичности от уровня ГР в крови детей-реципиентов через месяц после трансплантации печени (ТП)

Fig. 4. Dependence of test sensitivity and specificity on GH concentrations in pediatric recipients one month post-LT

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 (PPV) и отрицательного (NPV) результата составила 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 ГР в крови реципиентов печени согласуются с данными других авторов, показавших значение для выживаемости массы тела, которая прямо зависит от ГР. У взрослых реципиентов печени также выявлена положительная связь более низкой концентрации ГР в крови после трансплантации с 3-месячной и 3-летней выживаемостью [10, 21].

Настоящая работа является наблюдательным и ретроспективным исследованием, выдвигающим гипотезу. Для использования гормона роста в качестве объективного лабораторного критерия при прогнозировании результатов трансплантации печени детям необходимо провести проспективное клиническое исследование его диагностической эффективности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 ГР ниже порогового (1,8 нг/мл) вероятность пережить год после трансплантации может быть в 9 раз выше, чем у пациентов с уровнем гормона выше порогового. Полученные результаты могут быть полезны для персонификации ведения пациентов, а также и для понимания связей между нейроэндокринной системой и факторами, влияющими на функцию пересаженной печени.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Moosburner S, Wiering L, Gül-Klein S, Ritschl P, Dziudzio T, Raschok N et al. Over 30 Years of Pediatric Liver Transplantation at the Charité-Universitätsmedizin Berlin. *J Clin Med*. 2022; 11 (4): 900. doi: 10.3390/jcm11040900.
2. Yoon KC, Song S, Lee S, Kim OK, Hong SK, Yi NJ et al. Outcomes of Split Liver Transplantation vs Living Donor Liver Transplantation in Pediatric Patients: A 5-Year Follow-Up Study in Korea. *Ann Transplant*. 2022; 3 (27): 935682. doi: 10.12659/AOT.
3. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году. XIV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (3): 8–31. Gauthier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2021. 14th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (3): 8–31. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-8-31>.
4. Hong SK, Yi NJ, Hong K, Han ES, Lee JM, Choi Y et al. Risk Factors Affecting Outcomes in Pediatric Liver Transplantation: A Real-World Single-Center Experience. *Ann Transplant*. 2021; 28 (26): 929145. doi: 10.12659/AOT.
5. Minich A, Arisar FAQ, Shaikh NS, Herman L, Azhie A, Orchanian-Cheff A et al. Predictors of patient survival following liver transplant in non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022; 50: 101534. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101534.
6. Berryman DE, Christiansen JS, Johannsson G, Thorne MO, Kopchick JJ. Role of the GH/IGF-1 axis in lifespan and healthspan: lessons from animal models. *Growth Horm IGF Res*. 2008; 18 (6): 455–471. doi: 10.1016/j.ghir.2008.05.005.
7. Junnila RK, List EO, Berryman DE, Murrey JW, Kopchick JJ. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nat Rev Endocrinol*. 2013; 9 (6): 366–376. doi: 10.1038/nrendo.2013.67.
8. Maes M, Sokal E, Otte JB. Growth factors in children with end-stage liver disease before and after liver transplantation: a review. *Pediatr Transplant*. 1997; 1 (2): 171–175.
9. Takahashi Y. The Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Liver. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (7): 1447. doi: 10.3390/ijms18071447.
10. Nicolini D, Mocchegiani F, Palmonella G, Coletta M, Bruglia M, Montalti R et al. Postoperative Insulin-Like Growth Factor 1 Levels Reflect the Graft's Function and Predict Survival after Liver Transplantation. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0133153. doi: 10.1371/journal.pone.0133153.
11. Wu D, Zhang L, Ma S, Zhao Y, Chen R, Zhang F et al. Low Growth Hormone Levels Predict Poor Outcome of Hepatitis B Virus-Related Acute-on-Chronic Liver Failure. *Front Med*. 2021; 8: 655863. doi: 10.3389/fmed.2021.655863.
12. Dichtel LE, Cordoba-Chacon J, Kineman RD. Growth hormone and insulin-like growth factor I regulation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107 (7): 1812–1824. doi: 10.1210/clinem/dgac088.

13. Abdel-Wahab R, Hassan MM, George B, Carmagnani Pestana R, Xiao L, Lacin S et al. Impact of Integrating Insulin-Like Growth Factor 1 Levels into Model for End-Stage Liver Disease Score for Survival Prediction in Hepatocellular Carcinoma Patients. *Oncology*. 2020; 98 (12): 836–846. doi: 10.1159/000502482.
14. Liu Z, Cordoba-Chacon J, Kineman RD, Cronstein BN, Muzumdar R, Gong Z et al. Growth Hormone Control of Hepatic Lipid Metabolism. *Diabetes*. 2016; 65 (12): 3598–3609. doi: 10.2337/db16-0649.
15. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006; 450: 76–85. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x.
16. Wong CS, Lee WC, Jenq CC, Tian YC, Chang MY, Lin CY et al. Scoring short-term mortality after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2010; 16 (2): 138–146. doi: 10.1002/lt.21969.
17. Hayashi PH, Forman L, Steinberg T, Bak T, Wachs M, Kugelmas M et al. Model for End-Stage Liver Disease score does not predict patient or graft survival in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2003; 9 (7): 737–740. doi: 10.1053/jlts.2003.50122.
18. Pan HC, Jenq CC, Lee WC, Tsai MH, Fan PC, Chang CH et al. Scoring systems for predicting mortality after liver transplantation. *PLoS One*. 2014; 9 (9): e107138. doi: 10.1371/journal.pone.0107138.
19. Шевченко ОП, Цирульникова ОМ, Цирульникова ИЕ, Курабекова РМ, Олефиренко ГА, Степанова ОИ, Готье СВ. Динамика инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) при трансплантации печени детям от донора, не совместимого по группе крови. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (2): 46–51. *Shevchenko OP, Tsiurulnikova OM, Tsiurulnikova IE, Kurabekova RM, Olefirenko GA, Stepanova OI, Gautier SV*. Dynamics of insulin-like growth factor-1 (igf-1) in children after ab0-incompatible liver transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014; 16 (2): 46–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-2-46-51>.
20. Курабекова РМ, Цирульникова ОМ, Пашкова ИЕ, Макарова ЛВ, Можейко НП, Монахов АР, Шевченко ОП. Связь уровней гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) с функцией печени и краткосрочной выживаемостью детей – реципиентов печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30 (4): 44–51. *Kurabekova RM, Tsiurulnikova OM, Pashkova IE, Makarova LV, Mozheiko NP, Monakhov AR, Shevchenko OP*. Association between Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Levels, Liver Function and Short-Term Survival of Paediatric Liver Recipients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020; 30 (4): 44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-44-51>.
21. Salso A, Tisone G, Tariciotti L, Lenci I, Manzia TM, Baiocchi L. Relationship between GH/IGF-1 axis, graft recovery, and early survival in patients undergoing liver transplantation. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 240873. doi: 10.1155/2014/240873.

*Статья поступила в редакцию 14.04.2023 г.  
The article was submitted to the journal on 14.04.2023*