

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

Шевченко О.П.¹, Цирульникова О.М.¹, Бугров А.В.², Лурье Ю.Э.¹, Цирульникова И.Е.¹,
Мнацаканян Д.С.¹, Гичкун О.Е.^{1,2}, Готье С.В.¹.

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

² 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.¹, Tsiurulnikova O.M.¹, Bougrov A.V.², Lourie Y.E.¹, Tsiurulnikova I.E.¹,
Mnatsakanyan D.S.¹, Gichkun O.E.^{1,2}, 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

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 ± 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).

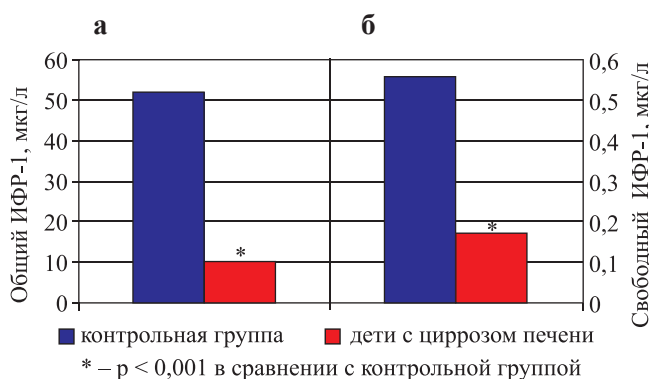


Рис. 1. Уровень общего (а) и свободного (б) ИФР-1 у детей с циррозом печени и в группе сравнения

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).

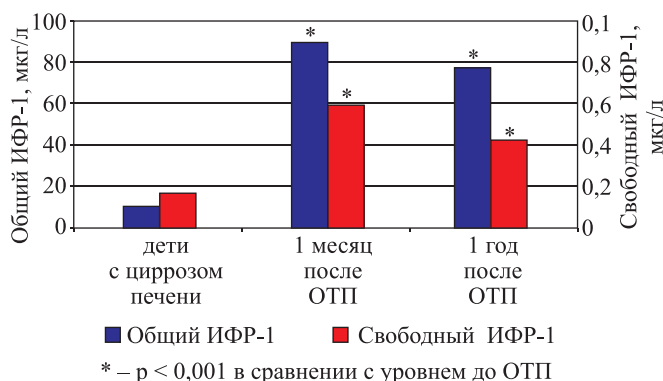


Рис. 2. Динамика общего и свободного ИФР-1 после ортотопической трансплантации печени (ОТП) у детей раннего возраста

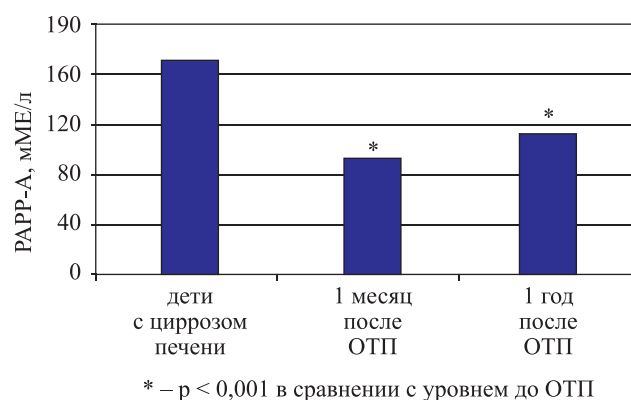


Рис. 3. Динамика РАРР-А у детей после ортотопической трансплантации печени (ОТП)

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

- Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. М., 1998. 302 с.
- Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 248 с.
- 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.
- Лурье Ю.Э. Инсулиноподобный фактор роста-1 // Лаборатория. 2011. № 4. С. 3–6.
- 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.
- 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.
- Bierbrauer J., Weber-Carstens S. Insulin resistance and protein catabolism in critically ill patients. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2011 Apr. Vol. 46 (4). P. 268–274.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Clark R., Strasser J., McCabe S. Insulin-like growth factor-1 stimulation of lymphopoiesis // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 92 (2). P. 540–548.
- 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 / heigh-for-age, weigth-for-age, weigth-for-length, weigth-for-heigth 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.