

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 1 С ДОЗОЙ ТАКРОЛИМУСА У ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ

Р.М. Курабекова¹, О.М. Цирульников^{1, 2}, О.Е. Гичкун^{1, 2}, Г.А. Олефиренко¹,
И.Е. Пашикова¹, А.А. Бельченков¹, О.П. Шевченко^{1, 2}

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

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

Введение. Для предупреждения посттрансплантационных осложнений, связанных с несбалансированной иммуносупрессией, необходимы объективные показатели, отражающие состояние иммунной системы и ассоциированные с дозой иммуносупрессанта. При трансплантации печени детям важным показателем гепатоцеллюлярной функции и восстановления антропометрических характеристик является инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), который проявляет свойства как неспецифического, так и селективного иммуномодулятора. **Цель работы** – оценить связь уровня гормона роста и ИФР-1 с дозой и концентрацией такролимуса в крови детей – реципиентов печени и определить возможности использования уровня ИФР-1 для подбора дозы препарата, необходимой для достижения его целевой концентрации в крови. **Материалы и методы.** Обследовано 156 детей в возрасте от 2 до 105 (медиана – 8) месяцев с циррозом печени различной этиологии, которым выполнялась трансплантация печени от живого родственного донора. Концентрацию гормона роста и ИФР-1 определяли в плазме крови до, через месяц и год после трансплантации с помощью иммуноферментного метода. Остаточную концентрацию такролимуса измеряли в цельной крови пациента иммунохимическим методом. **Результаты.** Уровень гормона роста в крови детей – реципиентов печени не коррелировал с дозой или концентрацией иммуносупрессанта такролимуса через месяц или год после трансплантации, тогда как содержание ИФР-1 было прямо связано с дозой такролимуса через год ($r = 0,41$, $p = 0,001$), но не через месяц после операции. У реципиентов с неосложненным течением посттрансплантационного периода коэффициент корреляции ($r = 0,51$, $p = 0,002$) был выше, чем у реципиентов с осложнениями ($r = 0,26$, $p = 0,17$). Диагностическая эффективность уровня ИФР-1 как объективного критерия для подбора дозы такролимуса, необходимой для достижения его целевой концентрации в крови, составила $0,80 \pm 0,11$; 95% ДИ [0,58–1,00] ($p = 0,007$). У реципиентов с уровнем ИФР-1 в крови $\geq 115,7$ нг/мл вероятность назначения дозы такролимуса $\geq 0,25$ мг/кг/сут была в 14 раз выше, чем у детей с меньшим содержанием ИФР-1 в крови. Расчетная точность теста составила 83%, положительная прогностичность – 71%, а отрицательная прогностичность – 85%. **Заключение.** Выявлена корреляция уровня ИФР-1 с величиной дозы такролимуса у детей – реципиентов печени через год после трансплантации. Диагностическая эффективность ИФР-1 как потенциального показателя для подбора дозы такролимуса, необходимой для достижения его целевой концентрации в крови, составляет 80%, что позволяет рекомендовать дальнейшее изучение теста для оценки эффективности иммуносупрессии и подбора индивидуальной дозы иммуносупрессанта.

Ключевые слова: трансплантация печени от живого родственного донора; врожденные заболевания желчевыводящих путей, биомаркер, эффективность иммуносупрессии.

Для корреспонденции: Шевченко Ольга Павловна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru

Corresponding author: Olga Shevchenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru

CORRELATION BETWEEN INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 LEVELS AND TACROLIMUS DOSE IN PEDIATRIC LIVER RECIPIENTS

R.M. Kurabekova¹, O.M. Tsirulnikova^{1, 2}, O.E. Gichkun^{1, 2}, G.A. Olefirenko¹, I.E. Pashkova¹, A.A. Belchenkov¹, O.P. Shevchenko^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Introduction. To prevent post-transplant complications associated with unbalanced immunosuppression, objective indicators reflecting the state of the immune system and associated with the immunosuppressant dose are required. In pediatric liver transplantation, an important indicator of hepatocellular function and restoration of anthropometric characteristics is insulin-like growth factor 1 (IGF-1), which exhibits both nonspecific and selective immunomodulator properties. **Objective:** to assess the correlation between growth hormone and IGF-1 levels and tacrolimus dose and blood concentrations in pediatric liver recipients and to determine the possibility of using the IGF-1 level in selecting the drug dose required to achieve its target concentration in the blood. **Materials and methods.** We examined 156 children aged from 2 to 105 (median – 8) months with liver cirrhosis of various etiology, who received liver from a living related donor. The concentration of growth hormone and IGF-1 was determined in blood plasma before, one month, and one year after transplantation using the enzyme-linked immunosorbent assay. Tacrolimus residual concentration was measured in the patient's whole blood by immunochemical method. **Results.** Growth hormone levels in the blood of pediatric liver recipients did not correlate with the dose or concentration of immunosuppressant tacrolimus one month or one year after transplantation, whereas the IGF-1 content was directly related to tacrolimus dose one year later ($r = 0.41$, $p = 0.001$), but not a month after surgery. The correlation coefficient was higher in uncomplicated post-transplant recipients ($r = 0.51$, $p = 0.002$) than in those with complications ($r = 0.26$, $p = 0.17$). The diagnostic efficiency of the IGF-1 level as an objective criterion for selecting the tacrolimus dose required to achieve its target blood concentration was 0.80 ± 0.11 ; 95% CI [0.58–1.00] ($p = 0.007$). In recipients with blood IGF-1 levels ≥ 115.7 ng/mL, the probability of prescribing a tacrolimus dose ≥ 0.25 mg/kg/day was 14 times higher than in children with lower blood IGF-1 levels. The estimated accuracy of the test was 83%, positive predictive value was 71%, and negative predictive value was 85%. **Conclusion.** The IGF-1 level was found to correlate with tacrolimus dose in liver transplant recipients one year after transplantation. The diagnostic efficiency of IGF-1 as a potential indicator for choosing the tacrolimus dose required to achieve its target blood concentration is 80%, which suggests further study of the test to assess the effectiveness of immunosuppression and selection of an individual immunosuppressant dose.

Keywords: living-donor liver transplantation, congenital biliary tract diseases, biomarker, effectiveness of immunosuppression.

ВВЕДЕНИЕ

После трансплантации органов для предупреждения отторжения всем пациентам назначаются иммуносупрессивные препараты, которые, в свою очередь, могут иметь побочные эффекты [1, 2]. В состав 2–3-компонентной иммуносупрессивной терапии у детей – реципиентов печени входит препарат группы ингибиторов кальциневрина – такролимус. Сложность подбора оптимальной дозы ингибиторов кальциневрина связана с узким терапевтическим индексом и значительной вариабельностью индивидуальной фармакокинетики препаратов. Если доза препарата оказывается недостаточной, возможно развитие отторжения, избыточная доза может привести к инфекционным осложнениям.

Начальная доза иммуносупрессантов назначается с учетом клинических показателей: возраста, расы,

совместимости донора и реципиента по лейкоцитарным антигенам (HLA), наличия антител против HLA и др. Эффективная доза такролимуса подбирается на основе результатов мониторинга его остаточной концентрации в крови [3].

Для снижения частоты осложнений необходимы объективные показатели, отражающие состояние иммунной системы и ассоциированные с дозой или концентрацией такролимуса в крови [4, 5]. Разрабатываемые в настоящее время методы оценки эффективности иммуносупрессии основаны главным образом на измерении параметров, характеризующих Т-клеточный ответ: количественное определение пролиферации Т-клеток, секреции Т-клеточных цитокинов, высвобождения аденозинтрифосфата (АТФ) в Т-клетках, фенотипирование Т-клеточных детерминант и др. [6, 7]. Несмотря на значительное

число исследований, показатели эффективности иммуносупрессии не нашли своего применения в клинической практике в силу ряда причин, таких как длительность и сложность проведения анализа или его недостаточная точность и воспроизводимость [8, 9].

При трансплантации печени детям важными показателями являются связанные с гепатоцеллюлярной функцией, регуляцией роста и массы тела гормоны системы «гормон роста – инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1)». У детей с заболеваниями гепатобилиарной системы повышенный уровень гормона роста сочетается с задержкой роста и массы тела, что обусловлено снижением уровня ИФР-1 в крови. Трансплантация печени детям сопровождается улучшением антропометрических показателей при восстановлении системы «гормон роста – ИФР-1» [10, 11].

ИФР-1, синтезируемый в основном в печени, опосредует периферические эффекты гормона роста, оказывая пролиферативное, регенеративное и антиапоптотическое действие на различные ткани [12]. Действие ИФР-1 на иммунную систему связано с регуляцией пролиферации, дифференцировки и метаболизма различных клеток. ИФР-1 проявляет свойства как неспецифического иммуномодулятора – стимулирует лимфопозз, синтез иммуноглобулинов, дифференцировку Т-клеток [13, 14], – так и демонстрирует селективное ингибирующее действие на ИЛ-2-зависимый рост лимфоцитов [15].

В экспериментальных исследованиях были выявлены различные механизмы взаимодействия между ИФР-1 и такролимусом, в частности, было показано, что оба фактора реализуют некоторые свои эффекты через кальциневринзависимые клеточные пути [16–18]. Кроме того, было обнаружено, что при внутривенном и пероральном введении такролимуса крысам наблюдается увеличение содержания ИФР-1 в крови [19, 20]. Вопросы взаимосвязи уровня ИФР-1 и концентрации такролимуса в крови у детей – реципиентов печени до настоящего времени не изучены.

Цель исследования – оценить связь уровня гормона роста и ИФР-1 с дозой и концентрацией такролимуса в крови детей – реципиентов печени и определить возможности использования уровня ИФР-1 для подбора дозы препарата, необходимой для достижения его целевой концентрации в крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 156 детей с терминальной стадией печеночной недостаточности в исходе врожденных и наследственных заболеваний печени – 65 мальчиков и 91 девочка в возрасте от 2 до 105 (медиана – 8) месяцев. Этиология печеночной недостаточности включала следующие заболевания: атрезия желчевыводящих путей (АЖВП), синдром

Таблица 1

Пациенты, включенные в исследование

Patients included in the study

Число пациентов, n		156
Возраст, месяцы		8 (2–105)
Пол (М/Ж), число (%)		65 (42) / 91 (58)
Заболевания, число случаев (%)	АЖВП	86 (55)
	Синдром Кароли	15 (10)
	ГЖВП	14 (9)
	Синдром Алажилля	12 (8)
	Болезнь Байлера	7 (4)
Другие		22 (14)

Примечание. АЖВП – атрезия желчевыводящих путей; ГЖВП – гипоплазия желчевыводящих путей.

Note. АЖВП – Biliary atresia; ГЖВП – Biliary hypoplasia.

Кароли, гипоплазия желчевыводящих путей (ГЖВП), синдром Алажилля, болезнь Байлера и другие редкие заболевания печени, в число которых вошли синдром Криглера–Найяра, синдром Гирке, дефицит альфа 1 антитрипсина, тирозинемия, фульминантный и аутоиммунный гепатит, криптогенный цирроз и другие (табл. 1).

Включенным в исследование пациентам была проведена трансплантация печени от живого родственного донора. Реципиенты получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, в состав которой входили такролимус, кортикостероиды и микофенолаты. Стартовая доза такролимуса при его первом назначении составляла 0,1 мг/кг/сут, в раннем послеоперационном периоде – 0,2–0,3 мг/кг/сут, в дальнейшем дозу корректировали для достижения целевой концентрации препарата в крови 4–8 нг/мл в течение первого месяца после ТП и 3–6 нг/мл – в последующий период.

Концентрацию такролимуса измеряли в цельной крови пациента иммунохимическим методом на анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott, США) с помощью набора реагентов ARCHITECT Tacrolimus Kit (Abbott, США). Концентрацию гормона роста измеряли в плазме крови методом ИФА с использованием специфического набора реагентов (DBC, Канада). Измерение уровня ИФР-1 проводили в плазме крови иммуноферментным «сэндвич»-методом с использованием набора OSTEIA IGF-1 (IDS Ltd., Великобритания). Измерение оптической плотности проводили с помощью автоматического ридера микропланшетов Zenyth 340r (Biochrom Anthos, Великобритания).

Данные представлены как среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (СО или SD, standard deviation) – $M \pm SD$, верхняя и нижняя границы 95% доверительного интервала (ДИ) при нормальном распределении показателя. Данные непараметрических выборок представлены как медиана и

межквартильный размах (2–3-й квартиль или 25–75-й процентиль, 25–75%). Сравнительный статистический анализ проводили методами непараметрической статистики: рассчитывали U-критерий Манна–Уитни, 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 принима-

лось, что площадь под кривой ROC не отличается от величины 0,5. Диагностическую чувствительность и специфичность теста, а также оптимальное пороговое значение биомаркера определяли в точке максимальной суммы чувствительности и специфичности. Относительный риск, RR (relative risk), определяли с помощью четырехпольной таблицы сопряженности для порогового значения концентрации ИФР-1 и оценивали 95% ДИ. Значение RR считали статистически достоверным ($p < 0,05$), если нижняя граница ДИ была выше 1. Также рассчитывали точность теста (Ac, accuracy), прогностичность положительного (PPV, positive predictive value) и отрицательного результатов (NPV, negative predictive value).

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 И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана и межквартильный размах содержания гормона роста и ИФР-1 в плазме крови детей с печеночной недостаточностью составляли 4,3 (1,6–7,2) и 8,7 (0–24,8) нг/мл соответственно. После трансплантации печени уровень гормона роста достоверно снизился и составил 1,4 (1,1–2,5) нг/мл спустя месяц ($p = 0,003$) и 2,5 (1,6–5,6) нг/мл через год после операции ($p = 0,015$). Содержание ИФР-1 в крови выросло до 74,2 (52,1–126,6) нг/мл спустя месяц ($p = 0,0001$), а через год после операции составило 79,6 (42,9–111,7) нг/мл ($p = 0,0002$). Полученные данные подтверждают опубликованные ранее результаты и показывают, что трансплантация печени детям с терминальной печеночной недостаточностью сопровождается повышением уровня ИФР-1 и снижением концентрации гормона роста в крови пациентов, что, очевидно, является следствием функционирования трансплантата [10, 21].

После трансплантации реципиенты получали такролимус в среднем в дозе $0,22 \pm 0,12$ мг/кг/сут через месяц и $0,16 \pm 0,07$ мг/кг/сут через год после ТП. Концентрация такролимуса в крови пациентов в среднем составила $5,9 \pm 3,4$ нг/мл через месяц и $7,2 \pm 3,0$ нг/мл спустя год после трансплантации.

Корреляционный анализ содержания гормона роста до и после трансплантации с концентрацией такролимуса в крови и его дозой, назначаемой через месяц и через год после трансплантации, не выявил статистически достоверных связей уровня гормона роста с концентрацией или дозой иммуносупрессанта (табл. 2).

Анализ связи содержания ИФР-1 с дозой и концентрацией препарата в крови показал наличие достоверной прямой корреляции средней силы ($r = 0,41$, $p = 0,001$) с дозой такролимуса через год после трансплантации печени (табл. 3). До и через месяц после

Таблица 2

Корреляция уровня гормона роста (ГР) в плазме крови с концентрацией такролимуса (ТАС) в крови и его дозой в различные сроки после трансплантации печени (ТП)

Correlation between growth hormone blood levels and tacrolimus blood levels and its dose at various periods after liver transplantation

Время назначения ТАС после ТП	ТАС	Коэффициент корреляции с уровнем ГР		
		до ТП	месяц после ТП	год после ТП
Месяц	Концентрация, нг/мл	0,16	0,05	0,01
	Доза, мг/кг/сут	0,00	–0,05	–0,03
Год	Концентрация, нг/мл	0,31	–0,17	0,24
	Доза, мг/кг/сут	–0,13	0,07	–0,07

Таблица 3

Корреляция уровня ИФР-1 в плазме крови с концентрацией такролимуса (ТАС) в крови и его дозой в различные сроки после трансплантации печени (ТП)

Correlation between IGF-1 blood levels and tacrolimus blood levels and its dose at different periods after liver transplantation

Время назначения ТАС после ТП	ТАС	Коэффициент корреляции с уровнем ИФР-1		
		до ТП	месяц после ТП	год после ТП
Месяц	Концентрация, нг/мл	0,10	0,20	0,17
	Доза, мг/кг/сут	–0,05	0,05	0,19
Год	Концентрация, нг/мл	0,07	0,09	0,26
	Доза, мг/кг/сут	0,24	0,19	0,41*

Примечание. * – $p = 0,001$.

Note. * – $p = 0,001$.

операции статистически достоверных ассоциаций ни с дозой, ни с концентрацией обнаружено не было.

Таким образом, полученные результаты показывают, что уровень гормона роста в отличие от ИФР-1 не коррелирует с дозой или концентрацией такролимуса, хотя содержание этих гормонов у детей – реципиентов печени через год после трансплантации, как и у здоровых детей, связано между собой [11]. Отсутствие такой корреляции может объясняться, в частности, значительными изменениями уровня гормона роста в крови, обусловленными циркадными ритмами его секреции.

Содержание ИФР-1 через год после трансплантации коррелирует с назначаемой дозой, но не с концентрацией такролимуса в крови. Отсутствие такой корреляции может быть связано со значительной вариабельностью концентрации иммуносупрессанта в крови и низкими значениями остаточной концентрации препарата.

Следует отметить, что выявленная корреляция не объясняет причинно-следственную связь между уровнем ИФР-1 и величиной дозы иммуносупрессанта, необходимой/достаточной для достижения целевой концентрации препарата в крови. Вопрос о связи содержания ИФР-1 с дозой такролимуса и механизмах, лежащих в основе данного взаимодействия у детей – реципиентов печени, не изучен и может являться предметом отдельного исследования.

В экспериментальных работах показано повышение содержания ИФР-1 в крови у крыс в ответ на введение такролимуса [19, 20], что согласуется с полученной в нашей работе прямой зависимостью между уровнем ИФР-1 и дозой такролимуса через год после трансплантации, но не объясняет отсутствия такой корреляции через месяц после операции. В то же время, учитывая влияние ИФР-1 на пролиферацию лимфоцитов [14, 22] и ингибирующее действие такролимуса на деление Т-клеток [23, 24], можно предполагать, что более высокий уровень ИФР-1 в организме ведет к более активной пролиферации лимфоцитов, на ингибирование которых требуется более высокая доза такролимуса.

Отсутствие корреляции между содержанием ИФР-1 и дозой такролимуса через месяц после трансплантации может быть связано с тем, что оптимальная доза иммуносупрессанта у большей части реципиентов в эти сроки еще не подобрана. Наличие корреляции через год после трансплантации можно объяснить тем, что к этому периоду оптимальную дозу такролимуса удается подобрать у части реципиентов, по крайней мере, с благополучным течением послеоперационного периода. Это подтверждают результаты анализа связи уровня ИФР-1 с дозой такролимуса в зависимости от наличия осложнений: коэффициент корреляции у реципиентов с неосложненным течением посттрансплантационного периода

($r = 0,51$, $p = 0,002$) выше, чем у реципиентов с осложнениями ($r = 0,26$, $p = 0,17$).

Кроме того, выявленная в нашей работе прямая зависимость между уровнем ИФР-1 и дозой такролимуса согласуется с экспериментальными данными об общих механизмах реализации некоторых эффектов ИФР-1 и такролимуса через кальциневриновые клеточные пути [16, 17, 20], что, вероятно, предполагает конкуренцию за общие места связывания, и как следствие, опосредованную через них прямую корреляцию между содержанием данных факторов в крови.

Однако, несмотря на неизученность механизмов, лежащих в основе выявленной связи, полученный результат позволяет рассматривать концентрацию ИФР-1 в крови как потенциальный показатель для подбора дозы препарата у детей – реципиентов печени.

На основе регрессионного анализа между содержанием ИФР-1 и дозой такролимуса у реципиентов без осложнений через год после трансплантации (рис. 1) получено уравнение линейной зависимости: $y = 0,091 + 0,0007x$, которое позволяет рассчитать дозу такролимуса (y) по уровню ИФР-1 в крови (x). Коэффициент детерминации линейной регрессии (r^2) составляет 0,34, $r = 0,58$, $p = 0,0002$.

Для оценки информативных характеристик уровня ИФР-1 как объективного критерия для подбора дозы такролимуса реципиенты были разделены на 2 группы: получавшие низкую (0,03–0,24 мг/кг/сут) и более высокую дозу такролимуса

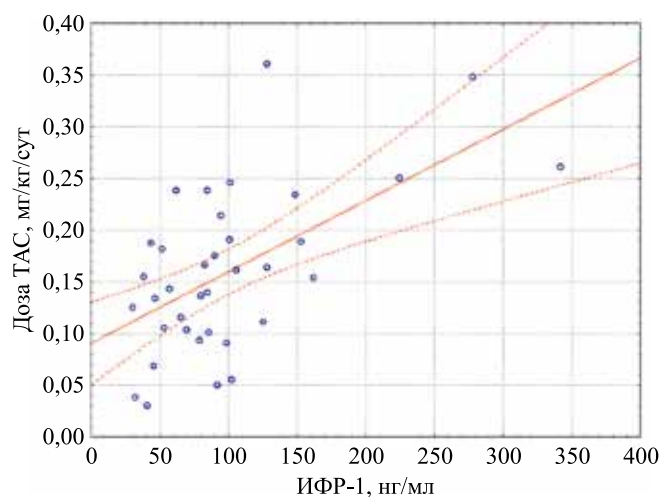


Рис. 1. Анализ линейной регрессии уровня ИФР-1 в крови с дозой такролимуса (ТАС) у детей-реципиентов без осложнений через год после трансплантации печени ($y = 0,091 + 0,0007x$), $r^2 = 0,34$, $r = 0,58$, $p = 0,0002$

Fig. 1. Linear regression analysis of IGF-1 blood levels with tacrolimus dose in pediatric recipients without complications one year after liver transplantation ($y = 0,091 + 0,0007x$), $r^2 = 0,34$, $r = 0,58$, $p = 0,0002$

(0,25–0,36 мг/кг/сут). Уровень ИФР-1 в этих группах составил до трансплантации – 7,1 (0,1–25,5) и 13,2 (11,0–24,4) нг/мл соответственно, через месяц после нее – 86,3 (56,5–161,3) и 115,0 (82,4–168,4) нг/мл соответственно. Достоверных различий в содержании ИФР-1 у детей, получавших высокую и

Таблица 4

Характеристики теста для оценки потребности в дозе такролимуса (ТАС) на основе определения уровня ИФР-1 через год после трансплантации печени

Characteristics of a tacrolimus dose requirement test based on IGF-1 levels one year after liver transplantation

Характеристики	Значения
Оценка потребности в дозе ТАС	$\geq 0,25$ мг/кг/сут
Площадь AUROC, 95% ДИ	$0,80 \pm 0,11$; [0,58–1,00]
Чувствительность	0,75
Специфичность	0,91
Пороговое значение ИФР-1	115,7 нг/мл
Относительный риск, 95% ДИ	$14,3 \pm 1,0$; [2,0–106,1]*
Точность теста (Ac)	83%
Прогностичность положительного результата (PPV)	71%
Прогностичность отрицательного результата (NPV)	85%

Примечание. * – $p < 0,05$.

Note. * – $p < 0,05$.

низкую дозы такролимуса, не было как до ($p = 0,212$), так и через месяц после трансплантации ($p = 0,302$). Однако через год после операции у реципиентов, получавших более высокую дозу препарата, уровень ИФР-1 – 138,6 (110,2–189,7) нг/мл – был достоверно выше, чем у получавших меньшую дозу такролимуса – 64,3 (43,5–100,0) нг/мл ($p = 0,005$) (рис. 2). ROC-анализ показал, что площадь под кривой (AUC) составила $0,80 \pm 0,11$; 95% ДИ [0,58–1,00], $p = 0,007$ (рис. 3). На основе анализа зависимости чувствительности и специфичности теста от концентрации ИФР-1 была определена пороговая концентрация биомаркера (рис. 4) и рассчитаны значения относительного риска. Также были определены точность теста, прогностичность положительного и отрицательного результатов, которые представлены в табл. 4.

Согласно полученному результату, содержание ИФР-1 в крови реципиентов позволяет определять дозу такролимуса с вероятностью 80%. У реципиентов с уровнем ИФР-1 в крови $\geq 115,7$ нг/мл риск назначения дозы такролимуса $\geq 0,25$ мг/кг/сут в 14 раз выше, чем у детей с меньшим содержанием ИФР-1 в крови. Расчетная точность теста составила 83%, а вероятности положительного и отрицательного прогнозов – 71 и 85% соответственно, что считается показателями «хорошего теста».

Современные методы оценки эффективности иммуносупрессии на основе Т-клеточного ответа отличаются сложностью и длительностью проведения анализа [8, 9]. Определение концентрации ИФР-1

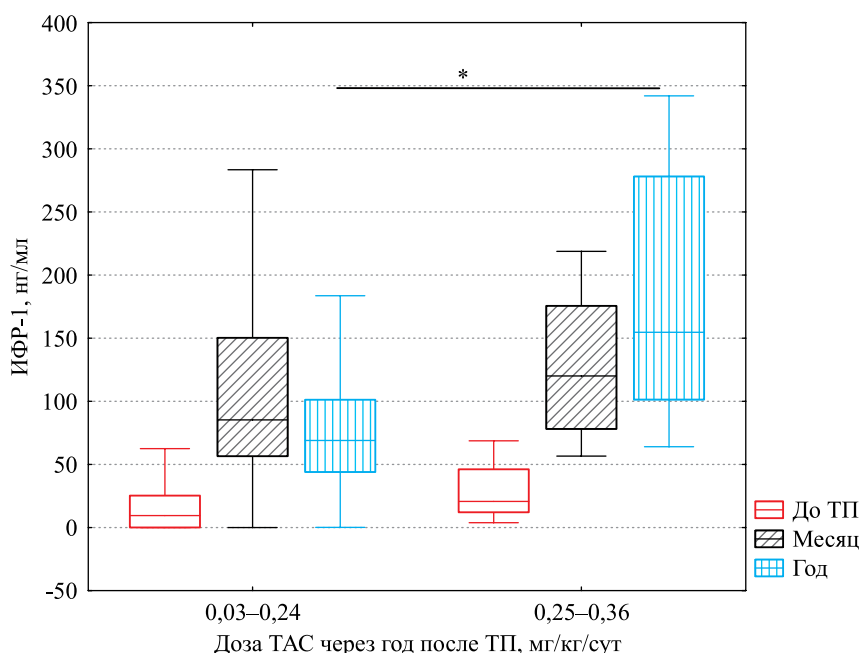


Рис. 2. Динамика уровня ИФР-1 в крови детей-реципиентов, получавших различные дозы такролимуса (ТАС) через год после трансплантации печени (ТП), * – $p = 0,001$

Fig. 2. Dynamics of IGF-1 blood levels in pediatric recipients who received different tacrolimus (TAC) doses one year after liver transplantation, * – $p = 0,001$

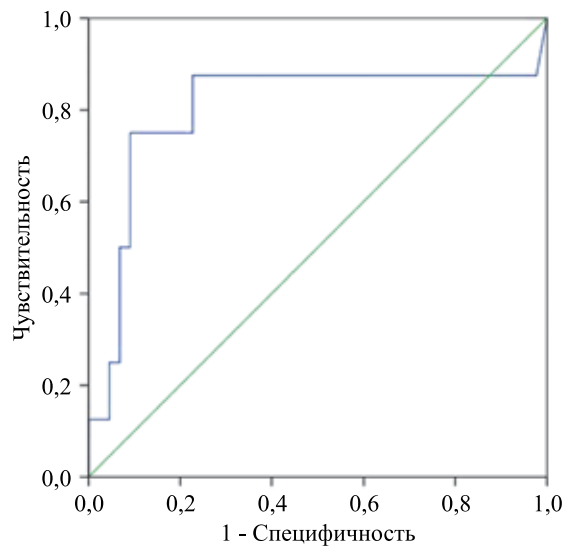


Рис. 3. ROC-анализ уровня ИФР-1 в крови детей-реципиентов через год после трансплантации печени как показателя для подбора дозы ТАК: AUC = $0,80 \pm 0,11$; 95% ДИ 0,58–1,00, $p = 0,007$

Fig. 3. ROC analysis of IGF-1 blood levels in pediatric recipients one year after liver transplantation, as an indicator for choosing a TAC dose: AUC = 0.80 ± 0.11 ; 95% CI 0.58–1.00, $p = 0.007$

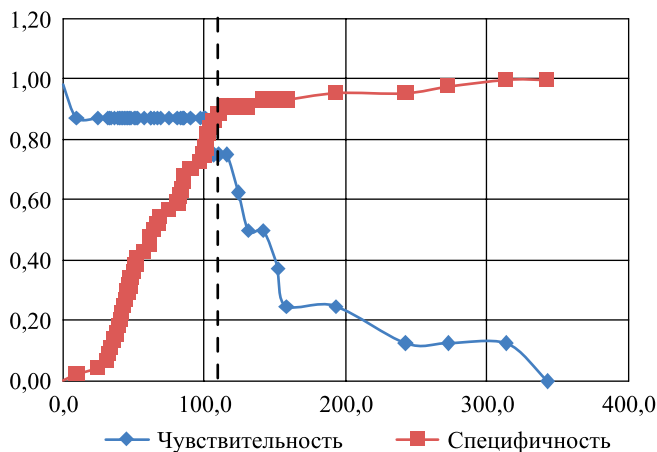


Рис. 4. Чувствительность и специфичность уровня ИФР-1 в крови детей-реципиентов через год после трансплантации печени как показателя для подбора дозы ТАК

Fig. 4. Sensitivity and specificity of IGF-1 blood levels in pediatric recipients one year after liver transplantation as an indicator for tacrolimus dose adjustment

в крови с помощью иммуноферментного метода занимает около 6 часов и является приемлемым по сложности и длительности методом для клинической трансплантологии. Кроме того, ИФР-1 обладает важными свойствами, позволяющими рассматривать его как потенциальный биомаркер для подбора дозы такролимуса, по крайней мере, у реципиентов печени, т. к. более 90% циркулирующего в системном кровотоке ИФР-1 синтезируется в печени [25, 26].

Концентрация ИФР-1 в крови значительно превышает таковую других пептидных гормонов, а период полувыведения ИФР-1 составляет 2–4 часа, что в 6–10 раз больше, чем для других аналогичных гормонов. Содержание ИФР-1 в плазме крови здоровых детей, в отличие от гормона роста, секреция которого изменяется в течение дня, достаточно стабильно, оно постепенно повышается с возрастом и достигает максимальных величин в пубертатном возрасте.

Следует отметить, что настоящее исследование является наблюдательным, ретроспективным и выдвигающим гипотезу, для подтверждения или опровержения которой необходимо проведение проспективного исследования. Кроме того, в работе не изучалось возможное влияние на уровень ИФР-1 в крови других факторов, таких как возраст реципиентов, концентрации различных гормонов, дозы кортикостероидов и микофенолатов, назначаемых в ходе иммуносупрессивной терапии, и др., так как авторы исходили из предположения, что указанные факторы у пациентов одной возрастной группы существенно не различаются.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Miloh T, Barton A, Wheeler J, Pham Y, Hewitt W, Keegan T et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects. *Liver Transpl.* 2017; 23 (2): 244–256.
2. Catic-Dordevic A, Cvetkovic T, Stefanovic N, Velickovic-Radovanovic R. Current Biochemical Monitoring and Risk Management of Immunosuppressive Therapy after Transplantation. *J Med Biochem.* 2017; 36 (1): 1–7.
3. Venkataramanan R, Shaw LM, Sarkozi L, Mullins R, Pirsch J, MacFarlane G et al. Clinical utility of monitoring tacrolimus blood concentrations in liver transplant patients. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41 (5): 542–551.
4. Sood S, Haifer C, Yu L, Pavlovic J, Churilov L, Gow PJ et al. A novel immune function biomarker identifies patients at risk of clinical events early following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2017; 23 (4): 487–497.
5. Sharon E, Shi H, Kharbanda S, Koh W, Martin LR, Khush KK et al. Quantification of transplant-derived circulating cell-free DNA in absence of a donor genotype. *PLoS Comput Biol.* 2017; 13 (8).
6. Shipkova M, Wieland E. Editorial: Immune monitoring in solid organ transplantation. *Clin Biochem.* 2016; 49 (4–5): 317–319.
7. Crespo E, Bestard O. Biomarkers to assess donor-reactive T-cell responses in kidney transplant patients. *Clin Biochem.* 2016; 49 (4–5): 329–337.
8. Schlickeiser S, Boes D, Streitz M, Sawitzki B. The use of novel diagnostics to individualize immunosuppression following transplantation. *Transpl Int.* 2015; 28 (8): 911–920.

9. Mannon RB, Morris RE, Abecassis M, Axelrod D, Bala S, Friedman GS et al. Use of biomarkers to improve immunosuppressive drug development and outcomes in renal organ transplantation: A meeting report. *Am J Transplant.* 2020; 20 (6): 1495–1502.
10. Шевченко ОП, Цирульникова ОМ, Цирульникова ИЕ, Курабекова РМ, Олефиренко ГА, Степанова ОИ и др. Динамика инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) при трансплантации печени детям от донора, не совместимого по группе крови. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014; XVI (2): 46–51. Shevchenko OP, Tsiurulnikova OM, Tsiurulnikova IE, Kurabekova RM, Olefirenko GA, Stepanova OI et al. Dynamics of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in children after ABO-incompatible liver transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2014; XVI (2): 46–51.
11. Курабекова РМ, Цирульникова ОМ, Пащикова ИЕ, Макарова ЛВ, Можейко НП, Монахов АР, Шевченко ОП и др. 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, Mozheyko 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. *Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020; 30 (4): 44–51.
12. Weigent DA. Lymphocyte GH-axis hormones in immunity. *Cell Immunol.* 2013; 285 (1–2): 118–132.
13. Van Buul-Offers SC, Kooijman R. The role of growth hormone and insulin-like growth factors in the immune system. *Cell Mol Life Sci.* 1998; 54 (10): 1083–1094.
14. Robbins K, McCabe S, Scheiner T, Strasser J, Clark R, Jardieu P. Immunological effects of insulin-like growth factor-I – enhancement of immunoglobulin synthesis. *Clin Exp Immunol.* 1994; 95 (2): 337–342.
15. Walsh PT, Smith LM, O'Connor R. Insulin-like growth factor-I activates Akt and Jun N-terminal kinases (JNKs) in promoting the survival of T lymphocytes. *Immunology.* 2002; 107 (4): 461–471.
16. Li SY, Fang CX, Aberle NS, 2nd, Ren BH, Ceylan-Isik AF, Ren J. Inhibition of PI-3 kinase/Akt/mTOR, but not calcineurin signaling, reverses insulin-like growth factor I-induced protection against glucose toxicity in cardiomyocyte contractile function. *J Endocrinol.* 2005; 186 (3): 491–503.
17. González-Juanatey JR, Piñeiro R, Iglesias MJ, Gualillo O, Kelly PA, Diéguez C et al. GH prevents apoptosis in cardiomyocytes cultured in vitro through a calcineurin-dependent mechanism. *J Endocrinol.* 2004; 180 (2): 325–335.
18. Maestri M, Dionigi P, Pettenazza P, Visconti F, Rademacher J, Gaspari A et al. Treatment of the nephrotoxicity of immunosuppressive drugs with insulin-like growth factor-I. *Minerva Chir.* 1998; 53 (5): 391–396.
19. Mabuchi M, Kawamura I, Takeshita S, Fushimi M, Takakura S, Hirosumi J et al. Insulin-like growth factor-I enhances choleretic action of FK506 in rats. *Transplant Proc.* 2003; 35 (4): 1596–1598.
20. Kawamura I, Takeshita S, Fushimi M, Mabuchi M, Seki J, Goto T. Induction of choleresis by immunosuppressant FK506 through stimulation of insulin-like growth factor-I production in the liver of rats. *Eur J Pharmacol.* 2001; 419 (1): 99–105.
21. 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.
22. Clark R, Strasser J, McCabe S, Robbins K, Jardieu P. Insulin-like growth factor-1 stimulation of lymphopoiesis. *J Clin Invest.* 1993; 92 (2): 540–548.
23. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4 (2): 481–508.
24. Kershner RP, Fitzsimmons WE. Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation. *Transplantation.* 1996; 62 (7): 920–926.
25. De Palo EF, Bassanello M, Lancerin F, Spinella P, Gatti R, D'Amico D et al. GH/IGF system, cirrhosis and liver transplantation. *Clin Chim Acta.* 2001; 310 (1): 31–37.
26. Leung KC, Ho KK. Measurement of growth hormone, insulin-like growth factor I and their binding proteins: the clinical aspects. *Clin Chim Acta.* 2001; 313 (1–2): 119–123.

Статья поступила в редакцию 1.03.2021 г.
The article was submitted to the journal on 1.03.2021