



Диагностическая эффективность трансформирующего фактора роста бета 1 при оценке риска развития дисфункции трансплантата у детей-реципиентов печени

Р.М. Курабекова^{1,*}, О.М. Цирульникова^{1,2}, И.Е. Пашкова¹, Г.А. Олефиренко¹,
О.Е. Гичкун^{1,2}, Л.В. Макарова¹, А.Р. Монахов^{1,2}, О.П. Шевченко^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Проблема неинвазивного мониторинга состояния печени особенно актуальна при трансплантации печени детям раннего возраста. Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF-β1) — плейотропный цитокин с про-фиброгенным и иммуносупрессивным действием, который может иметь определенное влияние на функционирование трансплантата печени.

Цель работы — определить диагностическую эффективность уровня TGF-β1 в крови при оценке риска развития дисфункции трансплантата у детей-реципиентов печени.

Материал и методы. Обследовано 95 детей в возрасте от 3 до 73 месяцев с циррозом печени различной этиологии, которым выполнялась трансплантация печени (ТП) от живого родственного донора. Концентрацию TGF-β1 в плазме крови определяли с помощью ИФА в среднем за 3 ± 2 дня до проведения трансплантации печени и в раннем посттрансплантационном периоде.

Результаты. Уровень TGF-β1 в крови детей с циррозом печени был ниже, чем у здоровых детей ($p = 0,001$). ТП сопровождалась увеличением содержания TGF-β1 в крови реципиентов ($p = 0,001$). Частота развития дисфункции трансплантата в раннем послеоперационном периоде коррелировала с дотрансплантационным уровнем TGF-β1 ($r = 0,40$, $p = 0,00$), который был ниже у реципиентов с развившейся дисфункцией трансплантата, чем у пациентов без дисфункции ($1,7 \pm 1,3$ нг/мл против $6,7 \pm 5,3$ нг/мл, $p = 0,001$). Анализ диагностической эффективности теста показал, что площадь под ROC кривой (AUC) составила $0,85 \pm 0,05$, 95 % ДИ 0,75–0,94, чувствительность метода — 83 %, его специфичность — 77 %. При значении маркера менее порогового (2,2 нг/мл) относительный риск развития дисфункции трансплантата составил $11,4 \pm 0,7$, 95 % ДИ 2,7–48,7. Точность метода, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность результатов составили 78, 83 и 77 % соответственно.

Закключение. Уровень TGF-β1 в крови детей — реципиентов печени до трансплантации ниже 2,2 нг/мл в 11 раз увеличивает риск развития дисфункции трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Измерение уровня TGF-β1 в крови до трансплантации печени позволяет с 85 % вероятностью идентифицировать реципиентов с риском развития дисфункции трансплантата.

Ключевые слова: биомаркер, фиброз печени, трансплантация печени, трансформирующий фактор роста бета 1, дисфункция трансплантата

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Курабекова Р.М., Цирульникова О.М., Пашкова И.Е., Олефиренко Г.А., Гичкун О.Е., Макарова Л.В., Монахов А.Р., Шевченко О.П. Диагностическая эффективность трансформирующего фактора роста бета 1 при оценке риска развития дисфункции трансплантата у детей-реципиентов печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(3):58–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-58-65>

Diagnostic Effectiveness of Transforming Growth Factor Beta 1 in Assessing the Risk of Developing Graft Dysfunction in Liver Recipient Children

Rivada M. Kurabekova^{1,*}, Olga M. Tsurulnikova^{1,2}, Irina E. Pashkova¹, Galina A. Olefirenko¹, Olga E. Gichkun^{1,2}, Larisa V. Makarova¹, Artem R. Monakhov^{1,2}, Olga P. Shevchenko^{1,2}

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

The problem of non-invasive monitoring of the liver condition is particularly relevant in liver transplantation among young children. Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) is a pleiotropic cytokine with a profibrogenic and immunosuppressive effect that can have a definite effect on the liver transplant functioning.

Aim. To determine the diagnostic efficacy of TGF- β 1 in blood when assessing the risk of developing graft dysfunction in liver recipient children.

Materials and methods. 95 children aged 3 to 73 months with liver cirrhosis of various etiologies were surveyed. All the patients underwent liver transplantation (LT) from a living related donor. The TGF- β 1 concentration in plasma was determined using ELISA on average 3 ± 2 days prior to liver transplantation and in the early post-transplant period.

Results. The level of TGF- β 1 in the blood of children with liver cirrhosis was lower than in healthy children ($p = 0.001$). LT was accompanied by an increase in the TGF- β 1 content in the blood of recipients ($p = 0.001$). The incidence of graft dysfunction in the early postoperative period correlated with the pre-transplantation level of TGF- β 1 ($r = 0.40$, $p = 0.00$), which was lower in recipients with developed graft dysfunction than in patients without dysfunction (1.7 ± 1.3 ng/ml versus 6.7 ± 5.3 ng/ml, $p = 0.001$). The analysis of the test diagnostic efficiency showed that the area under the ROC curve (AUC) was 0.85 ± 0.05 , 95 % CI 0.75–0.94, the sensitivity of the method was 83 %, its specificity was 77 %. When the marker value was less than the threshold (2.2 ng/ml), the relative risk of developing graft dysfunction was 11.4 ± 0.7 , 95 % CI 2.7–48.7. The accuracy of the method, the positive predictive value and the negative predictive value of the results were 78, 83 and 77 %, respectively.

Conclusion. The level of TGF- β 1 in the blood of liver recipient children before transplantation below 2.2 ng/ml increases the risk of developing graft dysfunction in the early postoperative period 11-fold. Measuring the TGF- β 1 level in the blood prior to liver transplantation makes it possible to identify recipients with 85 % chance of developing a graft dysfunction.

Keywords: biomarker, liver fibrosis, liver transplantation, transforming growth factor beta 1, graft dysfunction

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kurabekova R.M., Tsurulnikova O.M., Pashkova I.E., Olefirenko G.A., Gichkun O.E., Makarova L.V., Monakhov A.R., Shevchenko O.P. Diagnostic Effectiveness of Transforming Growth Factor Beta 1 in Assessing the Risk of Developing Graft Dysfunction in Liver Recipient Children. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(3):58–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-58-65>

В настоящее время единственным эффективным методом лечения детей с терминальной стадией печеночной недостаточности в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы является трансплантация печени. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние десятилетия в трансплантации органов, актуальной проблемой трансплантологии остается предупреждение и лечение осложнений, приводящих к дисфункции и утрате пересаженного органа [1–3].

Известно, что исход родственной трансплантации печени детям зависит от значительного числа факторов, таких как тяжесть заболевания, качество трансплантата, хирургическая техника, режим иммуносупрессии и многих других. Результаты больших международных исследований, изучавших влияние различных факторов на исход трансплантации печени у детей, показали, что определяющим фактором выживаемости трансплантата и реципиента при родственной трансплантации печени является степень тяжести состояния организма реципиентов до трансплантации [4, 5]. Таким образом, показатели состояния реципиентов до трансплан-

тации могут служить факторами, позволяющими прогнозировать исход лечения и рассчитать риски развития осложнений.

Одним из подходов к предупреждению осложнений является поиск новых биомаркеров, отражающих активность компонентов иммунной системы и воспаления и позволяющих прогнозировать функцию пересаженного органа. В последнее десятилетие проводится большое число исследований роли различных цитокинов и факторов роста в развитии посттрансплантационных осложнений, но до настоящего времени нет надежных биомаркеров, отражающих состояние трансплантата печени, и «золотым стандартом» является биопсия [6, 7]. В связи с ограниченным применением биопсии детям раннего возраста неинвазивный мониторинг состояния трансплантата является актуальной проблемой при трансплантации печени у этой группы пациентов.

Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1) представляет собой плеiotропный цитокин местного и системного действия. TGF- β 1 регулирует такие ключевые для трансплантированной

печени процессы, как фиброгенез и иммунный ответ, что позволяет предполагать возможность его диагностического применения при мониторинге функции печени [8–10].

Клиническое значение TGF- β 1 при трансплантации печени детям исследовано недостаточно, и в настоящее время нет однозначного представления о том, какие процессы в организме реципиента отражает уровень цитокина в крови. Обычно цитокин рассматривают как индикатор развития фиброза трансплантата, в то же время TGF- β 1 обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным действием и его уровень в крови может отражать изменение иммунного гомеостаза [11–13].

Ранее нами было показано, что содержание TGF- β 1 в крови детей с терминальной стадией печеночной недостаточности, развившейся в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы, связано с этиологией заболевания и степенью тяжести фиброза печени, а также коррелирует с частотой развития дисфункции трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде [14, 15]. **Цель настоящей работы** — оценить диагностическую эффективность метода оценки риска развития дисфункции трансплантата у детей-реципиентов печени с помощью измерения уровня TGF- β 1 в крови.

Материал и методы

В исследование включено 95 детей, из которых 46 мальчиков, в возрасте от 3 до 73 (медиана — 8) месяцев в терминальной стадии печеночной недостаточности, развившейся в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы. Этиология включала следующие заболевания: атрезию желчевыводящих путей (АЖВП, $n = 56$), гипоплазию желчевыводящих путей (ГЖВП, $n = 7$), синдром Алажилла ($n = 6$), болезнь Байлера ($n = 5$), синдром Кароли ($n = 4$) и другие ($n = 17$), в число которых вошли по 1–3 случая таких заболеваний, как криптогенный цирроз, фульминантный гепатит, синдромы Криглера — Найра и Бадда — Киари, недостаточность трансплантата и др. Группой сравнения служили здоровые дети ($n = 12$) в возрасте 10 ± 6 месяцев, из них 7 мальчиков.

Всем реципиентам выполнялась гепатэктомия с сохранением нижней полой вены и затем ортотопическая трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора. После трансплантации пациенты получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус. Обследование пациентов включало сбор анамнеза, полное физикальное и лабораторное обследование по протоколу, принятому в учреждении.

Измерение содержания биомаркера проводили в плазме, которую получали из венозной крови, взятой натощак между 8 и 10 часами утра в среднем за 3 ± 2 дня до проведения трансплантации

печени, в раннем посттрансплантационном периоде: через 27 ± 19 дней после операции. Кровь забиралась в одноразовые пластиковые пробирки (BD Vacutainer, Becton Dickinson, США), содержащие антикоагулянты (этилендиаминтетрауксусная кислота или цитрат натрия). Полученная плазма крови хранилась при температуре -50°C до проведения анализа. Концентрацию TGF- β 1 в плазме крови определяли с помощью количественного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием специфических наборов реагентов (Bender MedSystems, Австрия) в соответствии с инструкцией производителя. Измерение оптической плотности в лунках микропланшетов проводили с помощью автоматического микропланшетного спектрофотометра Zenyth 340r (Biochrom Anthos, Великобритания) при длине волны 450 нм; минимально определяемая концентрация белка составляла 9 пкг/мл; диапазон построения стандартной кривой составлял от 31 до 2000 пкг/мл.

Статистический анализ проводили методами параметрической и непараметрической статистики в зависимости от типа распределения выборки. Данные представлены как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD, standard deviation) — $M \pm S.D.$, верхняя и нижняя границы 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Для сравнения независимых выборок рассчитывали U -критерий Манна — Уитни, для сравнения зависимых переменных применяли парный критерий Уилкоксона, корреляционный анализ проводили по Спирмену. Статистически значимыми считали различия, когда вероятность ошибки составляла менее 0,05 ($p < 0,05$).

Для расчета показателей информативности теста проводили ROC (Receiver operating characteristic) анализ и рассчитывали: чувствительность и специфичность метода, пороговое значение биомаркера, значение относительного риска (RR, relative risk), точность (Ac, accuracy) теста, положительную прогностическую ценность (PPV, positive predictive value) и отрицательную прогностическую ценность (NPV, negative predictive value).

ROC анализ предусматривает определение площади под ROC кривой (AUC, area under curve), отражающей вероятность, с которой тест способен отделить больных от здоровых. В качестве нулевой гипотезы принималось, что площадь под кривой ROC не отличается от величины 0,5 [16]. Пороговый уровень биомаркера, отделяющий больных от здоровых, определяли при построении графиков зависимостей чувствительности и специфичности от концентрации биомаркера в крови [17].

Чувствительность теста определяли как долю больных с положительным тестом среди всех заболевших и рассчитывали как отношение количества пациентов с истинно положительными результатами к суммарному количеству с истинно положительными и ложноотрицательными результатами. Специфичность теста определяли как долю здоро-

вых с отрицательным тестом среди всех здоровых и рассчитывали как отношение количества пациентов с истинно отрицательными результатами к суммарному количеству с истинно отрицательными и ложноположительными результатами теста.

С помощью четырехпольной таблицы сопряженности проводили расчет RR, для которого определяли границы 95 % доверительного интервала (ДИ). Значения RR считали достоверными, если нижняя граница ДИ была выше единицы.

Точность метода — это доля правильных результатов, которая рассчитывается как отношение числа истинно положительных и истинно отрицательных результатов к общему числу обследованных. Положительная прогностическая ценность результата представляет собой вероятность исследуемого события при положительном тесте и рассчитывается как доля истинно положительных ко всем положительным. Отрицательная прогностическая ценность результата — вероятность,

что исследуемое событие не разовьется при отрицательном тесте, определяли как долю истинно отрицательных ко всем отрицательным данным теста.

Расчеты 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

Уровень TGF- β 1 в плазме крови детей, страдающих терминальной печеночной недостаточностью, развившейся в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы, составлял $6,1 \pm 5,6$ нг/мл и был значительно ниже, чем у здоровых детей того же возраста — $22,2 \pm 4,9$ нг/мл ($p = 0,001$).

Анализ связи уровня TGF- β 1 с рутинными лабораторными параметрами представлен в таблице 1. Полученные результаты не выявили достоверной корреляции с исследованными показателями

Таблица 1. Рутинные лабораторные показатели и коэффициенты корреляции показателей с уровнем TGF- β 1 в крови детей с заболеваниями печени

Table 1. Routine laboratory indicators and their coefficients of correlation with the TGF- β 1 level in the blood of the children with liver diseases

Показатели Indicator	Значение Value	Коэффициент корреляции Correlation coefficient	p
Общий белок, г/л Total protein, g/l	$76,5 \pm 9,7$	0,19	0,27
Альбумин, г/л Albumin, g/l	$41,1 \pm 8,6$	0,17	0,31
Прямой билирубин, мкмоль/л Direct bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	$162,5 \pm 158,8$	-0,18	0,30
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	$329,5 \pm 268,6$	-0,09	0,61
Гемоглобин, г/л Haemoglobin, g/l	$93,4 \pm 16,1$	-0,03	0,85
ЩФ, МЕ/л AP, IU/l	$469,5 \pm 343,9$	0,20	0,28
АЛТ, МЕ/л ALT, IU/l	$132,5 \pm 127,7$	0,25	0,13
АСТ, МЕ/л AST, IU/l	$184,3 \pm 146,4$	0,21	0,21
ГГТ, МЕ/л GGT, IU/l	$151,6 \pm 88,2$	0,07	0,71
Лейкоциты, 10^9 /л Leukocytes, 10^9 /l	$7,8 \pm 3,9$	-0,17	0,31
Эритроциты, 10^{12} /л Erythrocytes, 10^{12} /l	$3,3 \pm 0,5$	-0,01	0,97
Тромбоциты, 10^9 /л Thrombocytes, 10^9 /l	$225,5 \pm 114,4$	0,06	0,74
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	$35,5 \pm 13,5$	0,30	0,07

Примечание: ЩФ — щелочная фосфатаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза.

Note: AP — alkaline phosphatase; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGT — gamma glutamine transferase.

и позволяют полагать, что уровень TGF- β 1 у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы является независимым параметром, не связанным с рутинными биохимическими показателями состояния печени и данными общего анализа крови.

Через месяц после трансплантации печени содержание TGF- β 1 в крови реципиентов составляло $12,2 \pm 12,7$ нг/мл и достоверно отличалось от дотрансплантационного уровня цитокина ($p = 0,001$), что позволяет предполагать наличие связи между уровнем цитокина в крови и функцией трансплантационной печени.

В течение раннего послеоперационного наблюдения у 12 реципиентов была диагностирована дисфункция трансплантата, которая явилась результатом различных осложнений. Дисфункция пересаженной печени диагностировалась лечащим врачом на основании клинических показателей и лабораторных тестов (рост активности печеночных ферментов более чем в 1,5–2 раза).

Анализ связи содержания TGF- β 1 в крови детей-реципиентов печени до трансплантации с развитием послеоперационных осложнений выявил достоверную корреляцию между уровнем TGF- β 1 и развитием дисфункции трансплантата в раннем послеоперационном периоде ($r = -0,40$, $p = 0,00$).

В группе реципиентов, у которых после трансплантации развилась дисфункция пересаженного органа, уровень TGF- β 1 до операции составлял $1,7 \pm 1,3$ нг/мл и был достоверно ниже, чем у остальных пациентов без дисфункции трансплантата ($6,7 \pm 5,3$ нг/мл, $p = 0,001$) (рис. 1).

Полученный результат позволяет предполагать прогностическое значение дотрансплантационного

уровня TGF- β 1 как предиктора развития дисфункции трансплантата печени.

Наши данные о связи низкого уровня TGF- β 1 в крови с частотой развития дисфункции трансплантата согласуются с результатами работы А. Briem-Richter и соавт. [18], наблюдавших более высокий уровень цитокина у детей – реципиентов печени с хорошей функцией трансплантата. Возможно, что более высокое содержание TGF- β 1 в крови, оказывая иммуносупрессивное действие на Т-клетки, может в некоторой степени предотвращать развитие дисфункции трансплантата. Кроме того, результат настоящего исследования согласуется с работами авторов, показавших связь состояния организма реципиентов до трансплантации с исходом ТП [4, 5], а также с опубликованными ранее нашими данными о корреляции числа гемопоэтических стволовых клеток до ТП с развитием дисфункции трансплантата [19].

Для оценки диагностической значимости уровня TGF- β 1 в крови детей до трансплантации печени в качестве биомаркера развития дисфункции трансплантата был проведен ROC-анализ (рис. 2).

Значение площади под кривой ROC составило $0,85 \pm 0,05$, 95 % ДИ 0,75–0,94, что достоверно отличалось от величины 0,5 ($p = 0,001$). Согласно данным литературы о качестве модели можно судить по следующей шкале для значений AUC: 0,9–1,0 – отличное, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее [20]. Показатель AUC предназначен для сравнительного анализа нескольких моделей, однако в настоящее время не существует принятых в клинической практике методов, позволяющих рассчитывать риск развития дисфункции пересаженного органа [7].

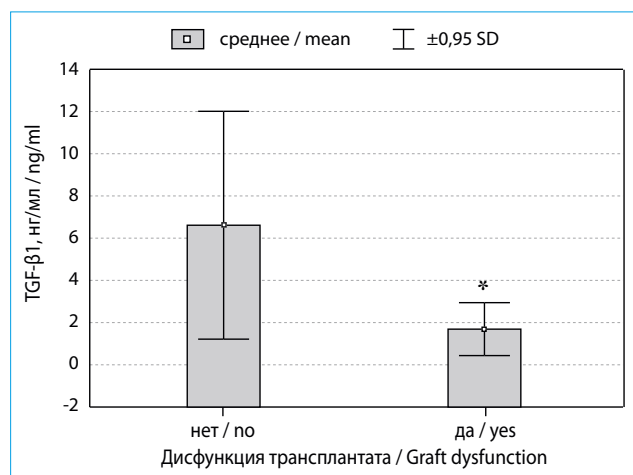


Рис. 1. Уровень TGF- β 1 до трансплантации печени в крови детей-реципиентов без дисфункции и с развившейся в раннем послеоперационном периоде дисфункцией трансплантата, * – $p = 0,001$

Fig.1. TGF- β 1 level before the liver transplantation in the blood of children recipients without dysfunction and with graft dysfunction developed in the early postoperative period, * – $p = 0,001$

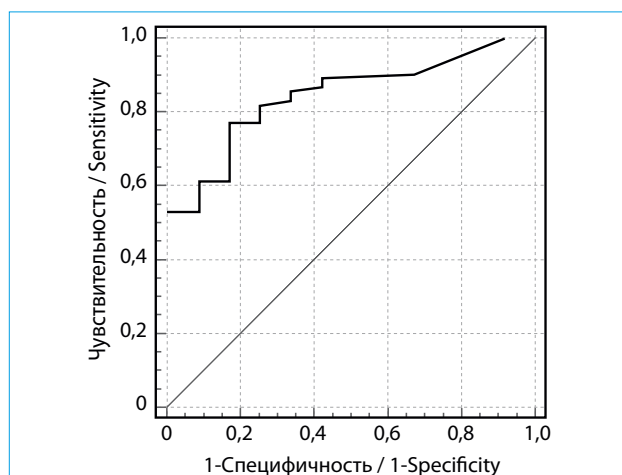


Рис. 2. ROC-анализ уровня TGF- β 1 до трансплантации печени как теста для оценки риска развития дисфункции трансплантата у детей-реципиентов: AUC = $0,85 \pm 0,05$, 95 % ДИ 0,75–0,94, $p = 0,000$

Fig.2. ROC analysis of TGF- β 1 level before the liver transplantation as a test for assessing the risk of developing graft dysfunction in liver recipient children: AUC = $0,85 \pm 0,05$, 95 % CI 0,75–0,94, $p = 0,000$

Одним из немногих описанных в литературе биомаркеров осложнений после трансплантации печени является уровень интерферона гамма, для которого AUCROC составила 0,77 [21], что ниже, чем в настоящем исследовании.

Для характеристики теста был проведен анализ зависимостей чувствительности и специфичности теста от значений концентрации TGF- β 1 в крови детей до ТП (рис. 3).

Для выбора порогового значения биомаркера был использован критерий максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели, которые составили 83 и 77 % соответственно, а выявленное пороговое значение уровня маркера — 2,2 нг/мл. Относительный риск развития дисфункции трансплантата при значении концентрации TGF- β 1 в крови выше порогового (2,2 нг/мл) составил $11,4 \pm 0,7$, 95 % ДИ 2,7–48,7. Полученный результат показывает, что у пациентов с уровнем TGF- β 1 в плазме крови до трансплантации менее 2,2 нг/мл риск развития дисфункции трансплантата в среднем в 11 раз выше, чем у пациентов с большим значением цитокина в крови. Нижняя граница 95 % ДИ составляет 2,7 и превышает значение 1, что свидетельствует о достоверности полученных значений риска. Были также рассчитаны другие показатели информативности исследованного теста: точность, или доля правильных результатов, составила 78 %, положительная прогностическая ценность — 83 %, отрицательная прогностическая ценность — 77 %.

Таким образом, полученные в нашей работе показатели свидетельствуют о довольно высокой диагностической эффективности и прогностической силе метода оценки риска развития дисфункции трансплантата на основе измерения уровня TGF- β 1 в крови детей — реципиентов печени. Использование в клинической практике метода прогнозирования осложнения на основе дотрансплантационного определения уровня биомаркера в крови позволит идентифицировать группу риска, подобрать индивидуальный режим медикаментозной терапии и улучшить результаты трансплантации.

Литература / References

1. *Gombe C.B.* Трансплантология: итоги и перспективы. Том VI. 2014 год. М.—Тверь: Триада; 2015. [*Gautier S.V.* Transplantology: results and prospects. Volume VI. 2014. M. — Tver: Triada; 2015 (In Rus.)].
2. *Lim W.X., Cheng Y.F., Huang T.L., Chen T.Y., Tsang L.C., Ou H.Y. et al.* Graft Regeneration in Pediatric Living Donor Liver Transplantation. Transplantation proceedings: 2014; Elsevier; 2014:767–9.
3. *Jadlowiec C.C., Taner T.* Liver transplantation: Current status and challenges. World J Gastroenterol. 2016;22(18):4438–45.
4. *Austin M.T., Feurer I.D., Chari R.S., Gorden D.L., Wright J.K., Pinson C.W.* Survival after pediatric liver transplantation: why does living donation offer an advantage? Archives of Surgery. 2005;140(5):465–71.
5. *Becker N.S., Barshes N.R., Aloia T.A., Nguyen T., Rojo J., Rodriguez J.A. et al.* Analysis of recent pediatric orthotopic liver transplantation outcomes indicates that

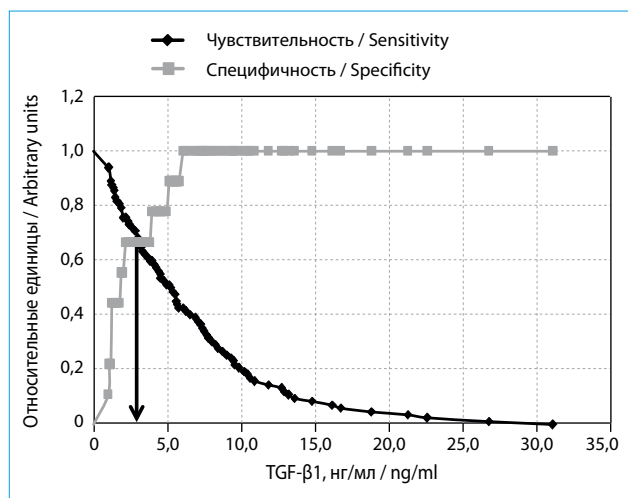


Рис. 3. Чувствительность и специфичность уровня TGF- β 1 в крови до трансплантации печени как теста для оценки риска развития дисфункции трансплантата у детей-реципиентов, — пороговое значение 2,2 нг/мл

Fig.3. The sensitivity and specificity of TGF- β 1 level in blood before the liver transplantation as a test for assessing the risk of developing graft dysfunction in liver recipient children, — threshold value 2,2 ng/ml

Закключение

Уровень TGF- β 1 до трансплантации ниже порогового значения в 2,2 нг/мл увеличивает риск развития дисфункции трансплантата у детей — реципиентов печени в $11,4 \pm 0,7$ раза. Определение концентрации биомаркера в крови до трансплантации позволит идентифицировать пациентов с риском развития осложнения с вероятностью $0,85 \pm 0,05$, чувствительность — 83 % и специфичность — 77 %. Точность метода составляет 78 %, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность — 83 и 77 %, соответственно. Полученные в работе показатели информативности теста являются достаточно высокими и позволяют предлагать данный метод к дальнейшим многоцентровым испытаниям.

allograft type is no longer a predictor of survivals. Liver Transplantation. 2008;14(8):1125–32.

6. *Girometti R., Como G., Bazzocchi M., Zuiani C.* Post-operative imaging in liver transplantation: State-of-the-art and future perspectives. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6180–200.
7. *Schlickeiser S., Boes D., Streitz M., Sawitzki B.* The use of novel diagnostics to individualize immunosuppression following transplantation. Transpl Int. 2015;28(8):911–20.
8. *Aimaiti Y., Jin X., Shao Y., Wang W., Li D.* Hepatic stellate cells regulate hepatic progenitor cells differentiation via the TGF-beta1/Jagged1 signaling axis. J Cell Physiol. 2018;14(10):27609.
9. *Qiu M., Chen Y., Chen L., Zeng J., Liu J.* Transforming growth factor beta1 and Fas ligand synergistically enhance immune tolerance in dendritic cells in liver transplantation. J Surg Res. 2017;218:180–93.

10. *Poniatowski L.A., Wojdasiewicz P., Gasik R., Szukiewicz D.* Transforming growth factor beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications. *Mediators Inflamm* 2015, 137823(10):29.
11. *Kang L.I., Mars W.M., Michalopoulos G.K.* Signals and cells involved in regulating liver regeneration. *Cells* 2012, 1(4):1261–1292.
12. *Kotlarz D., Marquardt B., Baroy T., Lee W.S., Konnikova L., Hollizeck S. et al.* Human TGF-beta1 deficiency causes severe inflammatory bowel disease and encephalopathy. *Nat Genet* 2018, 50(3):344–348.
13. *Lin M., Chang Y., Xie F., Shi Y., Pang L., Chen D.* ASPP2 Inhibits the Profibrotic Effects of Transforming Growth Factor-beta1 in Hepatic Stellate Cells by Reducing Autophagy. *Dig Dis Sci.* 2018;63(1):146–54.
14. *Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Курабекова Р.М., Цирульникова И.Е., Олефиренко Г.А., Готье С.В.* Уровень трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в плазме крови детей-реципиентов печени и его связь с функцией трансплантата. *Иммунология.* 2015;36(6):343–7. [*Shevchenko O.P., Tsiurulnikova O.M., Kurabekova R.M., Tsiurulnikova I.E., Olefirenko G.A., Gautier S.V.* The level of transforming growth factor $\beta 1$ in the blood plasma of children-recipients of the liver and its relationship with the function of the graft. *Immunology* 2015;36(6): 343–7 (In Rus.)].
15. *Курабекова Р.М., Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Можейко Н.П., Цирульникова И.Е., Моначов А. и др.* Уровень трансформирующего фактора роста бета 1 связан с тяжестью врожденных заболеваний печени у детей раннего возраста. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016;XVIII(3):16–21. [*Kurabekova R.M., Shevchenko O.P., Tsiurulnikova O.M., Mozheiko N.P., Tsiurulnikova I.E., Monakhov A. et al.* The level of transforming growth factor beta 1 is associated with the severity of congenital liver diseases in children early age. *Bulletin of transplantology and artificial organs* 2016;XVIII(3): 16–21 (In Rus.)].
16. *Pencina M.J., D'Agostino R.B., Sr., D'Agostino R.B., Jr., Vasan R.S.* Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27(2):157–72.
17. *Долгов В.В., Шевченко О.П., Шевченко А.О.* Биомаркеры в лабораторной диагностике. М.: Триада; 2014. 288 с. [*Dolgov V.V., Shevchenko O.P., Shevchenko A.O.* Biomarkers in laboratory diagnostics. Moscow: Triada; 2014. 288 p. (In Rus.)].
18. *Briem-Richter A., Leuschner A., Krieger T., Grabhorn E., Fischer L., Nashan B. et al.* Peripheral blood biomarkers for the characterization of alloimmune reactivity after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2013, 17(8):757–764.
19. *Gautier S.V., Shevchenko O.P., Tsiurulnikova O.M., Kurabekova R.M., Lugovskaya S.A., Naumova E.V. et al.* The hematopoietic stem cell number in the peripheral blood of pediatric recipients correlates with the outcome after living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2015;19(5):531–7.
20. *Zweig M.H., Campbell G.* Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical chemistry.* 1993;39(4):561–77.
21. *Sood S., Haifer C., Yu L., Pavlovic J., Churilov L., Gow P.J. et al.* A novel immune function biomarker identifies patients at risk of clinical events early following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2017;23(4):487–97.

Сведения об авторах

Курабекова Ривада Мусабековна* — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kourabr@yandex.ru; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-1086>

Цирульникова Ольга Мартеновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), врач-терапевт терапевтического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tsiurulnikova@mail.ru; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-5277>

Пашкова Ирина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центра персонализированных трансляционных технологий лечения критических состояний, заведующая отделением педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: irish7@inbox.ru; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-429X>

Information about the authors

Rivada M. Kurabekova* — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Regulatory Mechanisms in Transplantation, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs. Contact information: kourabr@yandex.ru; 123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-1086>

Olga M. Tsiurulnikova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Transplantation and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Therapist, Therapeutic Department, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs. Contact Information: tsiurulnikova@mail.ru; 123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-5277>

Irina E. Pashkova — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Centre for Personalized Translational Technologies of Critical Condition Treatment; Departmental Head, Paediatric Department, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs. Contact Information: irish7@inbox.ru; 123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-429X>

Олефиренко Галина Александровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: olefirenkoga@mail.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-4240>

Гичкун Ольга Евгеньевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова», доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gichkunoe@yandex.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-3161>

Макарова Лариса Владимировна — кандидат биологических наук, лаборант-исследователь отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: lar.makarova2014@yandex.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Монахов Артем Рашидович — кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова», ассистент кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: a.r.monakhov@gmail.com;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3537-6601>

Шевченко Ольга Павловна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова», профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: transplant2009@mail.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-6465>

Galina A. Olefirenko — Dr. Sci. (Med.), Principal Researcher, Department of Regulatory Mechanisms in Transplantology, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs.
Contact Information: olefirenkoga@mail.ru;
123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-4240>

Olga E. Gichkun — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Regulatory Mechanisms in Transplantology, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Assoc. Prof., Department of Transplantology and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact Information: gichkunoe@yandex.ru;
123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-3161>

Larisa V. Makarova — Cand. Sci. (Biol.), Laboratory Researcher, Department of Regulatory Mechanisms in Transplantology, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs.
Contact Information: lar.makarova2014@yandex.ru;
123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1.

Artem R. Monakhov — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Surgical Department No 2, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Assistant, Department of Transplantology and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact Information: a.r.monakhov@gmail.com;
123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3537-6601>

Olga P. Shevchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Regulatory Mechanisms in Transplantology, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs., Prof., Department of Transplantology and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact Information: transplant2009@mail.ru;
123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-6465>

Поступила: 26.04.2019 Принята после доработки: 13.05.2019 Опубликована: 30.06.2019
Submitted: 26.04.2019 Revised: 13.05.2019 Published: 30.06.2019