

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Филина Андрея Валерьевича на диссертацию Монахова Артёма Рашидовича на тему:

«Прогностическое моделирование и оптимизация результатов трансплантации печени у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Актуальность темы диссертационного исследования

Педиатрическая трансплантация занимает особую нишу и пересадка печени у этой категории больных является своего рода отдельной дисциплиной со своими особенностями. Анатомические, физиологические и иммунологические аспекты детского организма не позволяют просто переносить накопленный у взрослых опыт.

По сравнению со взрослой популяцией потребность в трансплантации печени у детей невелика — около 1 случая на миллион населения в год, однако за этой цифрой стоит категория пациентов, для которых альтернативы пересадке не существует. В России абсолютное большинство таких трансплантаций выполняется в одном центре и это ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, на клинической базе которого выполнено настоящее исследование. В Центре накоплен уникальный опыт по работе с самыми тяжелыми категориями больных и рутинно решаются наиболее значимые проблемы характерные для педиатрической трансплантации печени.

Одной из концептуальных задач является предоперационная стратификация риска — необходимое условие выбора типа трансплантата, хирургической тактики и особенностей периоперационного ведения. Интересно что во взрослой практике мы имеем широкий арсенал предоперационных и периоперационных шкал, которые с разной степенью

эффективности способны прогнозировать раннюю и среднесрочную выживаемость. Если же обращаться к педиатрической практике, то подобных моделей оценки послеоперационного риска крайне мало и сводятся они всего к 2-3 шкалам, из которых основная, *Pediatric End-Stage Liver Disease* (PELD), была разработана не столько для прогнозирования посттрансплантационного периода, сколько для оценки тяжести детей в листе ожидания. Кроме этого существует китайская педиатрическая номограмма ASPELT, которая требует данных, не входящих в рутинный клинический минимум, и не валидирована на европейской и российской популяциях. Таким образом, остается значимая потребность в инструменте прогнозирования, построенном на рутинно доступных показателях и валидированном именно на отечественной популяции детей-реципиентов.

По опыту работы трансплантационной программы ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» могу подтвердить, что формализованная оценка риска в системе «донор — реципиент» в трансплантации органов давно стала элементом повседневной клинической работы; отсутствие сопоставимого валидированного инструмента в трансплантации печени детям воспринимается особенно остро. Возрастающие требования к объективизации хирургических решений и использованию донорского ресурса позволяют считать тему диссертационного исследования Монахова А.Р. актуальной и своевременной.

Научная новизна исследования

Следует отметить, что научная новизна проведенного исследования носит выраженный прикладной характер и сконцентрирована в основных положениях, выносимых на защиту.

Впервые на одноцентровой когорте из 837 детей — реципиентов трансплантата печени дана численная оценка прогностической информативности шкал PELD и MELD для прогноза 90-дневной

выживаемости: значение AUC ROC составило 0,655 в обучающей и 0,543 в независимой временной валидационной выборке. То есть с точки зрения прогноза ранней выживаемости эти шкалы оказались неэффективны.

Впервые выделены шесть независимых дооперационных предикторов 90-дневной летальности у детей — реципиентов трансплантата печени: ретрансплантация, использование сплит-трансплантата от посмертного донора, пребывание реципиента в отделении реанимации к моменту операции, острая печеночная недостаточность как показание к операции, масса тела ребенка не более 6 кг и балл PELD или же MELD более 23.

Впервые разработана и валидирована оригинальная балльная шкала прогнозирования 90-дневной выживаемости ПАЛИТРА (Педиатрическая Атрибутивная Лабораторно-Инструментальная Риск-Аналитика) с достаточно высокими показателями прогностической эффективности для дооперационной модели (AUC ROC 0,735 в обучающей и 0,736 в валидационной выборке). Интересно, что шкала создана для детей любого возраста и ориентирована на 90-дневный исход, а также опирается на стандартно доступные дооперационные параметры. То есть обладает широкой версатильностью и имеет высокий потенциал для широкого клинического применения. Расчёт самих баллов разработанной шкалы прост и понятен.

На основе разработанной модели предложен уникальный клинико-хирургический алгоритм с дифференцированной тактикой для трёх групп риска, ассоциированных с ожидаемой 90-дневной выживаемостью.

Отдельного внимания заслуживают предложенные конкретные технические решения по модификации факторов высокого риска: этапное закрытие брюшной полости с вакуум-ассистированными системами; модификация портальной реконструкции при гипоплазии воротной вены; оригинальный способ вспомогательного кровообращения при острой печеночной недостаточности и другое.

Теоретическая и практическая значимость работы

Продemonстрирован реальный потенциал традиционных шкал (PELD и MELD) в прогнозировании рисков ранней летальности. Прозрачно продемонстрированы все этапы разработки и валидации новой и эффективной модели риска, что может представлять собой самостоятельный методологический интерес для самых разных медицинских специальностей, где требуется эффективная риск-аналитика. Процесс разработки модели выстроен из этапов анализа данных путем последовательного применения современных статистических методов, что может служить эффективным методологическим референсом для будущих работ.

Оценивая практическую значимость, следует подчеркнуть, что разработанный инструмент позволяет врачу на дооперационном этапе количественно оценить риск 90-дневной летальности. Показатели легко могут быть рассчитаны в уме и не требуют каких-либо специфических или трудно доступных данных для подсчета баллов. В зависимости от установленной категории риска определяется комплекс лечебных мероприятий: выбор типа трансплантата, стратегия этапного или первичного закрытия брюшной полости, интенсивность периоперационного и раннего послеоперационного ведения.

К текущему моменту алгоритм внедрен в клиническую практику хирургического отделения № 2 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также в программу подготовки клинических ординаторов, аспирантов и слушателей кафедры трансплантологии и искусственных органов Сеченовского Университета, внедрены результаты работы и в практику ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского». Формирование единой метрики риска открывает перспективы для корректного межцентрового сравнения хирургических результатов. Представленные данные демонстрируют, что предложенная модель может быть предложена для использования в других

лечебных учреждениях, выполняющих трансплантацию печени детскому контингенту пациентов, способствуя оптимизации радикального лечения с последующей полной социальной адаптацией ребенка.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Диссертационное исследование выполнено на большом клиническом материале: в работу включены 837 детей в возрасте до 18 лет, которым в 2017–2024 гг. выполнена трансплантация печени в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России; обучающая выборка составила 701 реципиент (январь 2017 г. — май 2023 г.), независимая временная валидационная выборка — 136 реципиентов (июнь 2023 г. — август 2024 г.).

Достоверность результатов обеспечена большим объемом клинических наблюдений, данными современных лабораторных и инструментальных исследований. В работе использованы современные сложные статистические методы, такие например, как LASSO-регуляризация, сегментированная регрессия, бустрэн-анализ а также и традиционные методы статистики, включая одно- и мультифакторный регрессионный анализ, ROC-анализ и так далее. Грамотно выполнена валидация разработанной модели. Применённый комплекс методов соответствует современным стандартам прогностических исследований и удовлетворяет подходам, применяемым при создании систем поддержки принятия врачебных решений.

Сделанные автором выводы и рекомендации основаны на статистически достоверных результатах исследования и в полном объеме отражают поставленные задачи. Полученные результаты работы не противоречат ранее полученным результатам исследований по данной проблеме, но при этом значительно углубляют их.

Основные положения работы доложены на Всероссийских съездах трансплантологов, ряде международных конгрессов, включая такие

признанные форумы как *International Liver Transplantation Society* (ILTS) и *The Transplantation Society* (TTS). Апробация работы состоялась 12 мая 2026 года на заседании объединенной научной конференции научных и клинических подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры трансплантологии и искусственных органов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

**Оценка содержания диссертации, её завершённости в целом,
замечания по оформлению**

Работа изложена на 270 страницах машинописного текста и структурирована в соответствии с традиционным планом. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 270 источников, из которых 40 - отечественные и 230 зарубежных. Для репрезентативного представления данных использованы 10 таблиц, а для иллюстрации и инфографики 45 рисунков.

Во введении обоснованы актуальность, новизна и практическая значимость исследования; цель, задачи и положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно и замечаний не вызывают.

Обзор литературы разделен на две части – историческую перспективу и общие принципы построения прогностических моделей. Интерес

представляет как продуманный обзор основных исторических вех детской трансплантации печени, который даёт цельную картину становления этого направления; так и вторая часть, посвященная обзору прогностических моделей в медицине и трансплантологии, в частности, структурирующая современные подходы к разработке и валидации и, что интересно, рассмотрены примеры наиболее широко используемых моделей. Таким автор дает всестороннее представление о предмете исследования, что крайне важно для понимания последующего контекста.

Вторая глава подробно объясняет дизайн исследования. Выделяет три ключевые этапа работы (разработка модели, валидация и анализ хирургических подходов в группе детей высокого риска). Этапы логичны и последовательны. Подробная схема дизайна исследования детально иллюстрирует структуру работы и показывает логическую взаимосвязь. Помимо этого репрезентативно показан портрет обучающей (701 пациент) и валидационной (136 пациентов) когорт с использованием наглядной инфографики.

Третья глава подробно раскрывает все этапы разработки прогностической модели ПАЛИТРА. Обучающая выборка проанализирована по 53 параметрам, непрерывные переменные переведены в категориальную форму методом сегментированной регрессии; по результатам однофакторного анализа отобраны 19 переменных, многофакторный анализ с последующей LASSO-регуляризацией позволил выделить шесть независимых предикторов и рассчитать их весовые коэффициенты. Затем обосновываются пороги для определения групп риска, то есть представлены принципы стратификации для последующего клинического применения модели.

В четвёртой главе представлена валидация модели: на независимой временной выборке, численностью в 136, получено значение AUC ROC: 0,736 против 0,735 в обучающей, то есть практически идентичное. Далее тестировалась стабильность модели. Для этого общая выборка в 837 больных

подверглась трёхкратной кросс-валидации, бутстрэп-анализу и калибровочному анализу. В каждом из которых зарекомендовала себя высокими показателями, а общая точность составила 86 %. Также было наглядно продемонстрировано преимущество над шкалами PELD и MELD

Пятая глава, систематизирующая хирургический опыт автора в подгруппах высокого риска, представляет наибольший интерес для практикующего специалиста: именно здесь прогностическая модель переходит в плоскость конкретной операционной тактики. Убедительно разобран синдром большого трансплантата у реципиентов с массой тела ≤ 6 кг ($n = 77$). Показаны преимущества и конкретные данные по этапному закрытию брюшной полости с вакуум-ассистированной лапаростомой. Особенности реконструкции воротной вены у детей с гипоплазией, поскольку это общепризнанная знаима проблема. В представленной когорте таких пациентов было 244. Предложено эффективное решение, продольная спатуляция вены до конfluence верхней брыжеечной. Автор описывает высокую применимость такой методики. Этот подход созвучен практике отделения пересадки печени РНЦХ им. академика Б.В. Петровского. Убедителен анализ сплит-/редуцированных трансплантаций ($n = 70$): исход определяется прежде всего исходным состоянием реципиента, а не фактом редукции как таковым, что снимает с редуцированных графтов необоснованные ограничения. Для пациентов с острой печёночной недостаточностью стандартизован оригинальный способ вспомогательного кровообращения (патент RU 2 812 592 C9); отдельно систематизирована тактика повторной трансплантации, априори относящей пациента к группе высокого риска.

В шестой главе результаты обсуждаются в сравнении с актуальными международными данными: моделями ASPELT (педиатрическая номограмма), P-SOFT и SOFT, шкалой BAR, индексами DRI и ET-DRI, моделями ID2EAL и Survival Benefit. Автор убедительно демонстрирует низкую прогностическую способность шкал PELD и MELD в отношении

ранних посттрансплантационных исходов — не статистический артефакт, а закономерное следствие их изначальной направленности на приоритизацию в листе ожидания. Дана клиническая интерпретация каждого из шести предикторов модели, представлена схема алгоритма принятия решений, увязывающая категорию риска с выбором донора, типом трансплантата и интенсивностью периоперационного ведения.

Главы собственных исследований написаны хорошим научным языком, материал изложен понятно и последовательно. Множество статистических показателей местами затрудняет восприятие материала, тем не менее подобного рода работа и должна в первую очередь строиться на продвинутом статистическом анализе.

В заключении автор лаконично обобщил проведенное исследование, указал как сильные стороны, так и лимитирующие факторы, а также наметил перспективы дальнейшей разработки темы.

Восемь выводов отвечают поставленным задачам, которые в свою очередь соответствуют цели научной работы, подтверждены достаточным фактическим материалом, их достоверность не вызывает сомнений. Практические рекомендации вытекают из результатов исследования, сформулированы корректно и адресованы широкому кругу специалистов центров, выполняющих пересадки печени детям: хирургам-трансплантологам, анестезиологам-реаниматологам, педиатрам, специалистам ультразвуковой диагностики.

По теме диссертации автором опубликовано более 60 научных работ, в том числе 14 статей в международных рецензируемых журналах (Web of Science и PubMed), 18 статей в российских рецензируемых журналах, а также значимое количество работ опубликовано в материалах международных и российских конференций. Получены 2 патента Российской Федерации на изобретения, в частности, патент на изобретение способа вспомогательного кровообращения при хирургических вмешательствах на печени. Основные положения и научные результаты диссертации отражены в публикациях и

соответствуют предъявляемым к опубликованию результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отдельно следует отметить премию ILTS Young Investigator Award (2022 г.) международного общества трансплантации печени.

Автореферат отражает содержание диссертации в полном объеме.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

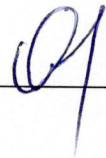
Диссертация Монахова Артёма Рашидовича на тему «Прогностическое моделирование и оптимизация результатов трансплантации печени у детей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная проблема предоперационной стратификации риска ранней летальности и персонализации хирургической тактики у детей — реципиентов трансплантата печени на основе оригинальной валидированной прогностической модели и сопряжённого с ней клинико-хирургического алгоритма; работа имеет большое значение для клинической трансплантологии.

Диссертация по своей форме, методам исследования, научному содержанию, актуальности изучаемой проблемы соответствует требованиям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а также требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и

искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации», утверждённого приказом директора от 12.02.2021 № 70/8, а её автор, Монахов Артём Рашидович, достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы.

Официальный оппонент:

Заведующий отделением пересадки печени
Научно-клинического центра № 1
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
имени академика Б.В. Петровского»,
доктор медицинских наук,
«10» 09 2026 г.

 Филин А.В.

Подпись д.м.н. А.В. Филина заверяю:

Ученый секретарь

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
имени академика Б.В. Петровского»,
доктор медицинских наук



Михайлова А. А.

Сведения об авторе отзыва:

Филин Андрей Валерьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением пересадки печени, главный научный сотрудник отделения пересадки печени, Научно-клинического центра № 1 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского». Адрес организации: 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2. Телефон: +7 903 777-05-87. Электронная почта: docfilin@inbox.ru.