

МОНАХОВ
Артем Рашидович

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ
РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ**

3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Готье Сергей Владимирович

Официальные оппоненты:

Шабунин Алексей Васильевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий кафедрой хирургии, трансплантологии и прикладной онкологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Загайнов Владимир Евгеньевич – доктор медицинских наук, директор института хирургии и онкологии, заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Филин Андрей Валерьевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением пересадки печени Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «20» октября 2026 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте <https://transpl.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного Совета ДСТИО 001.21

кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Трансплантация печени у детей за прошедшие шесть десятилетий из единичных операций преобразовалась в рутинно воспроизводимое вмешательство, ежегодно спасающее жизни тысяч пациентов. По данным актуального обзора в мире по оценочным данным выполняется около 2700 пересадок печени детям в год (Kasahara M. et al., 2025). Глобальный опрос Международного общества трансплантации печени (ILTS) зафиксировал 108 центров в 38 странах с совокупным ежегодным объёмом порядка 2615 операций (Rodriguez-Davalos M.I. et al., 2023). По данным европейского отчёта ELITA-ESPGHAN (обновлённого в 2025 г.) в Европе выполнено 585 педиатрических трансплантаций, в США (по регистру SRTR) — 526 (Junge N. et al., 2025). В Российской Федерации в 2024 г., согласно 17-му отчёту регистра Российского трансплантологического общества, выполнено 894 трансплантации печени, из которых 27,1 % обеспечил один центр — федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России). Более того, в Центре выполняется более 90% педиатрических трансплантаций печени Российской Федерации (Готье С.В. и соавт., 2025).

При этом педиатрическая трансплантация по совокупности нерешённых проблем сопоставима со взрослой трансплантацией, а в некоторых аспектах и превосходит ее. Спектр показаний у детей принципиально отличается: преобладают холестатические заболевания, метаболические нарушения; широко применяется трансплантация левой латеральной секции от живого родственного донора, сплит-трансплантаты и редуцированные графты; значительная часть реципиентов — дети раннего возраста. Каждое из этих обстоятельств меняет архитектуру риска.

Стратификация риска перед операцией — необходимая предпосылка для выбора типа трансплантата, клинических и хирургических решений, а также особенностей ведения периоперационного в целом. На сегодняшний день в клинической практике используются прежде всего шкалы PELD (Pediatric End-stage Liver Disease) и MELD (Model for End-Stage Liver Disease), включая её современную версию MELD 3.0 (Ahn D.J. et al., 2023). Однако обе шкалы создавались для приоритизации пациентов в листе ожидания, а не для прогнозирования посттрансплантационных исходов. На это методологическое ограничение прямо указывают ведущие эксперты (Kaltenmeier C. et al., 2024); кроме того, недавнее систематическое сравнение популярных моделей (SOFT, P-SOFT, LTRS, BAR, D-MELD) показало значения AUC для 90-дневной летальности в диапазоне 0,56–0,66, что, по выводу самих авторов, не соответствует требованиям клинической применимости (Kaltenmeier C. et al., 2024).

Среди педиатрических моделей наиболее методологически разработанной является номограмма ASPELT (A Scoring Predictor for Early Mortality after pediatric Liver Transplantation), обученная на 2032 пациентах одного китайского центра и достигшая С-индекса 0,776 для 1-летней выживаемости графта (Коо В.-Н. et al., 2022). Однако ASPELT нацелена на прогноз отдалённой выживаемости (1, 3, 5 лет), требует значений IL-1 β и параметров доплерометрии воротной вены (то есть данных, не входящих в рутинный

клинический минимум), не валидирована на европейской и российской популяциях. Наконец, систематический обзор машинно-обучаемых моделей для трансплантации печени констатирует: из всех опубликованных алгоритмов лишь один посвящён педиатрической ТП (Gu G.-X. et al., 2024), причём существующие педиатрические модели машинного обучения опираются на ранние постоперационные биомаркеры (Chongo G. et al., 2024), а не на исходно доступные дооперационные параметры. Для разработки и оценки риска смещения у создаваемых моделей сегодня применяются методические стандарты TRIPOD (Collins G.S. et al., 2024) и PROBAST (Wolff R.F. et al., 2019).

Таким образом, на стыке клинической трансплантологии, биостатистики и хирургии сформировалась проблема, не имеющая на сегодняшний день валидного решения для российской и общеевропейской педиатрической популяции: разработка прогностического инструмента, который (а) опирается исключительно на дооперационные данные, доступные в рутинной клинической практике, (б) ориентирован на раннюю (90-дневную) выживаемость как на наиболее показательный интервал, отражающий хирургические и инфекционные осложнения послеоперационного периода, (в) валидирован на одноцентровой когорте достаточного объёма с учётом особенностей возраста и массы тела, (г) сопровождается клинически интерпретируемым алгоритмом дифференцированной хирургической тактики. Настоящая диссертационная работа посвящена решению этой проблемы.

Степень разработанности темы исследования

Технические аспекты педиатрической трансплантации печени — трансплантация фрагментов печени, сплит-трансплантация, минимально-инвазивная донорская резекция, АВО-несовместимая трансплантация, интервенционная коррекция сосудистых и билиарных осложнений — детально изучены в систематических обзорах и регистровых исследованиях (Готье С.В. и соавт., 2021). Существующие прогностические модели имеют один из трёх ограничивающих признаков: ориентация на лист ожидания (PELD, MELD, MELD 3.0), необходимость расширенного диагностического минимума (ASPELT) либо построение на периоперационных, а не дооперационных, данных.

Для подгрупп высокого риска — детей раннего возраста, реципиентов сплит- и редуцированных трансплантатов, пациентов с острой печёночной недостаточностью и повторных трансплантаций — в литературе предложен ряд хирургических решений, однако формализованный алгоритм, увязывающий категорию предоперационного риска с выбором техники, отсутствует.

Отдельные компоненты задачи последовательно разработаны в собственных публикациях 2017–2026 гг.: лапароскопическая донорская резекция, сплит-трансплантация, коррекция артериальных осложнений, АВО-несовместимая трансплантация, профилактика сосудистых осложнений, комбинированная пересадка печени и почки, запатентованный способ вспомогательного кровообращения при острой печёночной недостаточности. Настоящее исследование объединяет указанные направления в единую прогностическую модель и формализованный клиничко-хирургический алгоритм.

Цель исследования

Улучшение результатов педиатрической трансплантации печени путём создания методологических основ предоперационной стратификации риска и персонализации хирургической тактики у детей всех возрастных групп.

Задачи исследования

1. Оценить прогностическую значимость шкал оценки тяжести печёночной недостаточности PELD (*Pediatric End-Stage Liver Disease*) и MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) как предоперационных инструментов прогноза 90-дневной выживаемости после педиатрической трансплантации печени.
2. Идентифицировать дооперационные предикторы 90-дневной летальности у детей-реципиентов трансплантата печени и определить пороговые значения для значимых непрерывных переменных, включенных в анализ.
3. Разработать балльную шкалу для дооперационной оценки вероятности неблагоприятного исхода, рассчитать весовые коэффициенты для каждого предиктора и обосновать выбор оптимальных пороговых значений разработанной шкалы для стратификации пациентов по группам риска.
4. Провести внешнюю временную валидацию разработанной шкалы дооперационной оценки риска на независимой когорте пациентов, а также комплексную внутреннюю валидацию и оценку калибровочных характеристик.
5. Провести сравнительный анализ прогностической эффективности разработанной модели со шкалами оценки тяжести печёночной недостаточности PELD и MELD при определении риска после трансплантации печени детям.
6. Оценить одно-, трех- и пятилетнюю выживаемость педиатрических пациентов после трансплантации печени в группах низкого, среднего и высокого риска, выделенных с применением разработанной шкалы.
7. Систематизировать собственный хирургический опыт трансплантации печени у детей, на основе анализа предикторов 90-дневной летальности выделить факторы высокого периоперационного риска и сформулировать стандартизированные хирургические подходы для пациентов высокого риска.
8. Разработать и внедрить клиничко-хирургический алгоритм выбора хирургической тактики, типа трансплантата, а также протоколов ведения больных на основе оценки периоперационного риска.

Научная новизна

В работе впервые на одноцентровой педиатрической когорте 837 реципиентов трансплантата печени, охватывающей период 2017–2024 гг., дана численная оценка прогностической информативности шкал PELD и MELD как предоперационных инструментов прогноза 90-дневной выживаемости: в независимой временной валидационной выборке значение AUC ROC составило 0,543, что лишь незначительно превышает уровень случайного распределения и не соответствует критерию клинической применимости.

Впервые на материале одноцентрового регистра выделены шесть независимых дооперационных предикторов 90-дневной выживаемости, формирующих структуру оригинальной прогностической шкалы: 1) повторная трансплантация (ОШ = 8,63; 95 % ДИ 2,27–33,68); 2) пребывание реципиента в отделении реанимации к моменту операции (ОШ = 4,10; 95 % ДИ 1,01–18,94); 3) использование сплит-трансплантата или редуцированной печени от посмертного донора (ОШ = 5,63; 95 % ДИ 1,12–30,55); 4) острая печёночная недостаточность; 5) масса тела ребёнка не более 6 кг; 6) предоперационная оценка по шкалам PELD или MELD более 23 баллов.

Впервые разработана и валидирована оригинальная балльная шкала прогнозирования 90-дневной выживаемости с показателями дискриминации AUC ROC 0,735 в обучающей и 0,736 в валидационной выборке. Впервые на основе разработанной модели предложен клинико-хирургический алгоритм принятия решений с тремя коридорами допустимых хирургических и периоперационных стратегий, ассоциированных с ожидаемой 90-дневной выживаемостью ($\geq 95\%$ / $\geq 85\%$ / $\geq 60\%$).

Впервые формализованы технические решения по модификации факторов высокого риска, входящих в модель: протокол этапного закрытия брюшной полости с применением вакуум-ассистированных систем у реципиентов массой тела ≤ 6 кг, сопровождавшийся ростом 90-дневной выживаемости в этой подгруппе до 93,3 % в третьем периоде наблюдения; модификация портальной реконструкции при гипоплазии воротной вены, обеспечившая частоту тромбозов и стенозов на уровне 0,8 %; оригинальный способ вспомогательного кровообращения при острой печёночной недостаточности (патент RU 2 812 592 C9 от 30.01.2024), объединяющий в едином перфузионном контуре вспомогательное кровообращение, возврат крови из операционной раны и непрерывную заместительную почечную терапию.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в том, что предложенная шкала преодолевает методологические ограничения существующих педиатрических и взрослых моделей: в отличие от PELD и MELD она ориентирована на посттрансплантационный, а не на лист ожидания; в отличие от ASPELT — на ранний 90-дневный исход, а не на 1- и 5-летнюю выживаемость; в отличие от моделей машинного обучения (ML, machine learning) раннего постоперационного периода — оперирует исключительно дооперационными рутинными показателями.

Практическая значимость определяется тем, что разработанный инструмент позволяет клиницисту до операции количественно оценить риск 90-дневной летальности и выбрать тактику, соответствующую категории риска: тип трансплантата (фрагмент печени от живого донора, сплит-трансплантат, целая печень от посмертного донора), стратегию закрытия брюшной полости, объём периоперационного мониторинга и интенсивности ведения.

Методология и методы исследования

Дизайн работы — одноцентровое обсервационное ретроспективно-проспективное исследование. Обучающая выборка — 701 реципиент, прооперированный в период с января 2017 г. по май 2023 г. включительно; проспективная внешняя временная валидационная выборка — 136 реципиентов, прооперированных с июня 2023 г. по август 2024 г. Совокупный объём — 837 пациентов в возрасте до 18 лет, которым выполнена трансплантация печени в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Прогностическая модель разработана и валидирована в соответствии с требованиями стандарта TRIPOD (Collins G.S. et al., 2024); оценка методологического качества модели и сравнения с конкурирующими моделями выполнена с использованием инструмента PROBAST (Wolff R.F. et al., 2019). Применены методы описательной статистики, однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа, LASSO-регуляризации, сегментированной регрессии для определения пороговых значений, ROC-анализа, оценки калибровки (средняя абсолютная и среднеквадратическая ошибки),

бутстрэп-анализа (1000 итераций), трёхкратной кросс-валидации и анализа кривой принятия решений (Decision Curve Analysis). Расчёты выполнены в среде R.

Хирургический раздел исследования базируется на стандартизованных протоколах операций живого донора и реципиента, принятых в учреждении, с поэтапной модификацией техники для подгрупп высокого риска. Все диагностические процедуры выполнены с использованием рутинных клинических, лабораторных и инструментальных методов; сама модель не требует расширенного спектра диагностических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что общепринятые предоперационные шкалы PELD и MELD, исходно разработанные для приоритизации пациентов в листе ожидания трансплантации печени, не обеспечивают достаточной прогностической точности предоперационной оценки 90-дневной летальности у детей-реципиентов трансплантата печени, что обосновывает необходимость разработки специализированного педиатрического инструмента стратификации операционного риска.

2. Идентифицированы шесть независимых дооперационных предикторов 90-дневной летальности у детей-реципиентов трансплантата печени, отражающих исходную тяжесть состояния реципиента, тип трансплантата и условия проведения операции; совокупность этих факторов формирует основу оригинальной модели предоперационной стратификации риска.

3. Дифференцированная оценка операционного риска у детей-кандидатов на трансплантацию печени достижима применением оригинальной балльной шкалы с трёхуровневой стратификацией; шкала, валидированная на независимой временной выборке, демонстрирует устойчивые характеристики дискриминации и сохраняет прогностическую силу в отношении как ранней (90-дневной), так и отдалённой (1-, 3- и 5-летней) выживаемости в каждой из выделенных групп.

4. Принадлежность пациента к группе высокого риска по разработанной шкале является клиническим основанием для целенаправленной модификации хирургической стратегии и периоперационного ведения, включая дифференцированный выбор типа трансплантата, оригинальные технические решения у наиболее уязвимых подгрупп (вакуум-ассистированное этапное закрытие брюшной полости у детей с массой тела не более 6 кг, модифицированная портальная реконструкция при гипоплазии воротной вены реципиента) и оригинальный способ вспомогательного кровообращения в условиях острой печёночной недостаточности (патент Российской Федерации № 2 812 592 С9).

5. Разработанная шкала и сопряжённый с ней клинико-хирургический алгоритм формируют методологическую основу активного управления операционным риском в программе педиатрической трансплантации печени и обеспечивают предоперационную дискриминацию 90-дневной летальности с показателями AUC ROC 0,735–0,736 в обучающей и валидационной выборках, что соответствует уровню, приемлемому для клинического применения.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов обеспечена репрезентативным объёмом одноцентровой когорты ($n = 837$), временным разделением обучающей и валидационной выборок, применением комплекса современных статистических методов (описательная статистика, однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ, LASSO-

регуляризация, сегментированная регрессия, ROC-анализ, расчёт калибровочных метрик, тест Йодена, метод Каплана–Мейера с лог-ранговым критерием, бутстрэп-анализ с 1000 итераций, трёхкратная кросс-валидация, анализ кривой принятия решений), а также соответствием разработки и отчётности требованиям стандарта TRIPOD (Collins G.S. et al., 2024) и оценке методологического качества по инструменту PROBAST (Wolff R.F. et al., 2019).

Основные положения работы были доложены и обсуждены на: XI и XII Всероссийских съездах трансплантологов (Москва, 2022, 2024); V, VI и VII Российских национальных конгрессах «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2021, 2023, 2025); ежегодных конгрессах ILTS (Virtual, 2021; 2024) и Joint International Congress of ILTS, ELITA & LICAGE (Стамбул, 2022, отмечена премией Young Investigator Award); 30-м Международном конгрессе The Transplantation Society (Стамбул, 2024); 11-й научно-практической конференции «Московская трансплантология. Тренды современной трансплантологии» (Москва, 2024), а также на ряде специализированных конференций. 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).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с паспортом научной специальности 3.1.14 — Трансплантология и искусственные органы (медицинские науки). Тема и содержание работы соответствуют областям исследования паспорта: разработка и совершенствование методов хирургического лечения, прогнозирование исходов трансплантации, оптимизация результатов трансплантации органов и тканей, изучение факторов, определяющих исходы пересадки органов у детей.

Связь работы с научными программами, планами и темами

Работа выполнена в рамках основного плана научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и Государственных заданий Минздрава России в области приоритетного направления «Персонализированные способы диагностики и лечения критических состояний до и после трансплантации солидных органов» (Программа фундаментальных научных исследований в российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 гг.), утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 21.12.2020 № 3684-р).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику хирургического отделения № 2 и педиатрического отделения ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, отделения пересадки печени Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.

Петровского» (Москва), а также отделения малоинвазивной хирургии, ортопедии и трансплантологии Национального детского медицинского центра Республики Узбекистан (г. Ташкент) и используются для предоперационной стратификации риска и выбора хирургической тактики у детей-кандидатов на трансплантацию печени. Алгоритм, основанный на разработанной модели, внедрён в программу подготовки клинических ординаторов, аспирантов и слушателей 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).

Личный вклад автора

Автор лично сформулировал научную гипотезу, цель и задачи исследования, разработал дизайн и протокол работы, собрал и систематизировал клинические данные 837 реципиентов трансплантата печени, выполнил статистический анализ, разработал оригинальную шкалу и сопряжённый с ней клинико-хирургический алгоритм, провёл внутреннюю и внешнюю валидацию модели, лично участвовал в качестве оператора либо в составе хирургической бригады в значительной части операций, формирующих когорту исследования. Автору принадлежит инициатива и реализация ряда технических решений, систематизированных в работе. Автор подготовил основной массив научных публикаций по теме диссертации.

Публикации по теме диссертации

В рамках темы диссертации автором опубликовано 68 научных работ, из которых 10 — в международных рецензируемых журналах, индексируемых Scopus / Web of Science / PubMed (включая 8 в изданиях, индексируемых PubMed / MEDLINE); 21 — в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные результаты исследований в рамках диссертаций, представляемых к защите; 13 — в материалах международных конференций; 19 — в материалах российских конференций; 2 главы в учебниках и монографиях (в том числе глава в издании Oxford University Press, 2022). Получено 2 патента Российской Федерации на изобретения.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 270 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав (обзора литературы, материалов и методов, общей характеристики обучающей и валидирующей выборок, результатов разработки и валидации шкалы, систематизации хирургического опыта в подгруппах высокого риска и обсуждения), заключения с выводами и практическими рекомендациями, а также списка литературы. Текст иллюстрирован 10 таблицами и 45 рисунками. Список литературы содержит 270 источников, из которых 40 — отечественных и 230 — зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн работы — одноцентровое обсервационное ретроспективно-проспективное когортное исследование. Первичная конечная точка — 90-дневная посттрансплантационная летальность. Работа одобрена локальным этическим комитетом и проведена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации 1975 г. с поправками; вмешательства в стандартный процесс лечения не проводились.

Исследование состояло из трёх взаимосвязанных этапов: разработка прогностической модели на обучающей выборке, валидация модели на временной независимой выборке (проспективная часть) и адаптация хирургической техники и периоперационного ведения для подгрупп умеренного и высокого хирургического риска в соответствии с выявленными предикторами.

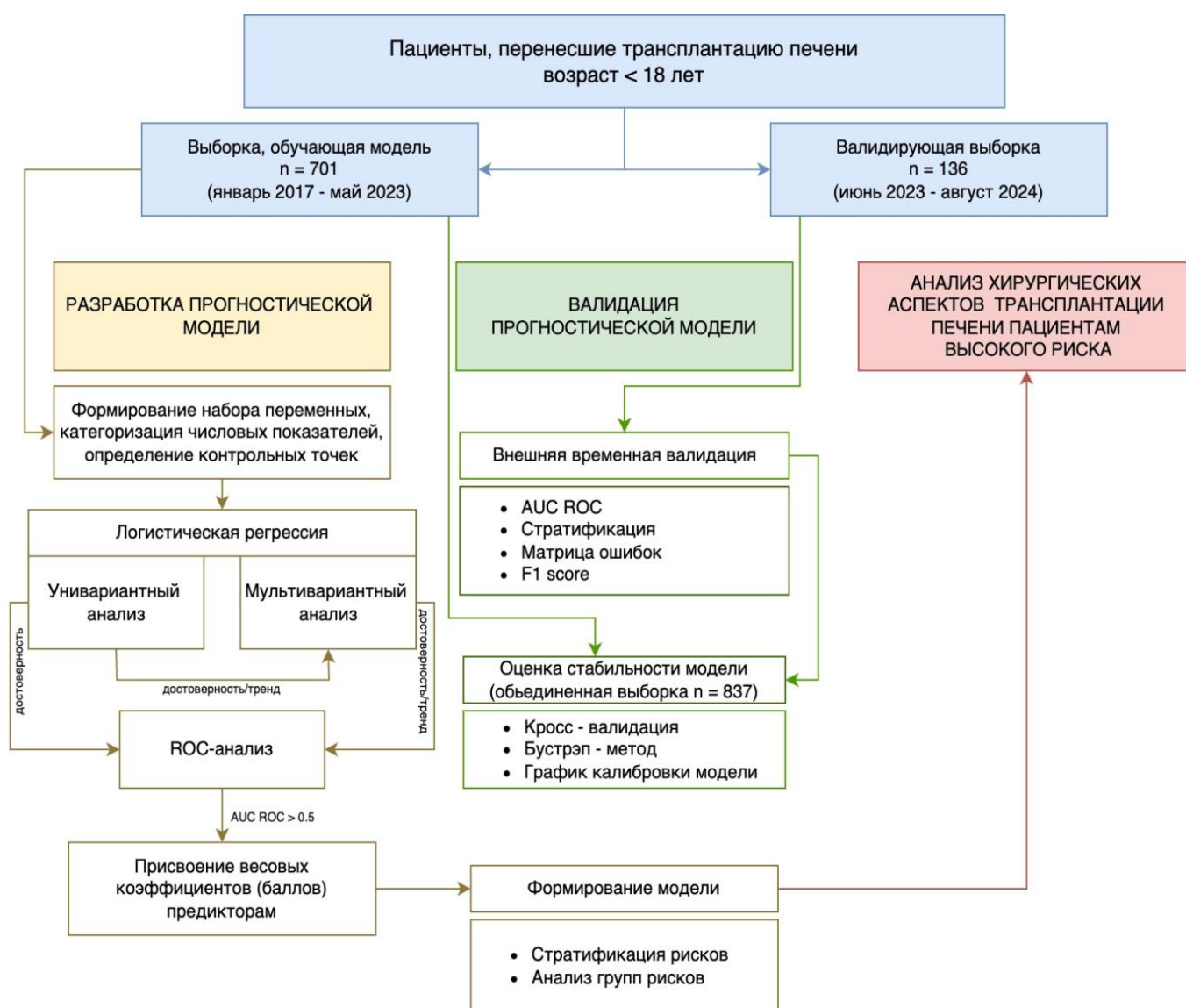


Рисунок 1 — Блок-схема дизайна исследования с указанием ключевых этапов и методов

В анализ включены 837 пациентов в возрасте до 18 лет, перенесших трансплантацию печени в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (хирургическое отделение № 2) в период с января 2017 по август 2024 года. Данные извлечены из медицинской документации

и внесены в проспективно формируемую базу данных. Обучающая выборка — 701 реципиент, прооперированный с января 2017 по май 2023 года; внешняя временная валидационная выборка — 136 реципиентов, прооперированных с июня 2023 по август 2024 года.

Критерии включения: возраст < 18 лет на момент операции; полнота клинической документации — предоперационное обследование, интраоперационные параметры и послеоперационное ведение; доступность информации о 90-дневной выживаемости. Критерии исключения: отсутствие данных о послеоперационном периоде (потеря контакта после выписки) и трансплантация вне установленного периода или вне исследовательского центра.

На рисунке 1 в виде блок-схемы подробно представлен дизайн исследования. Отражены взаимосвязи между всеми тремя этапами работы и указаны ключевые методы, применявшиеся на каждой ступени исследования.

В обучающей выборке ($n = 701$) медианный возраст на момент операции составил 11 мес (межквартильный размах [МКР]: 7–93 мес), средний вес — $16,9 \pm 15,9$ кг (медиана 8,5 кг; МКР: 7–21 кг). Дети младше 1 года составили 52,5 %; 10,4 % имели массу тела ≤ 6 кг. Преобладали холестатические заболевания (68,6 %). Билиарная атрезия / билиарная гипоплазия — 48,6 %. Прижизненное родственное донорство использовалось у 83,5 %; левая латеральная секция — у 71,9 %. Средний балл PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) / MELD (Model for End-Stage Liver Disease) составил $18,4 \pm 10,2$ (медиана 19; МКР: 12–25); Дополнительная инфографика по некоторым параметрам обучающей выборки представлена на рисунках 2 и 3.

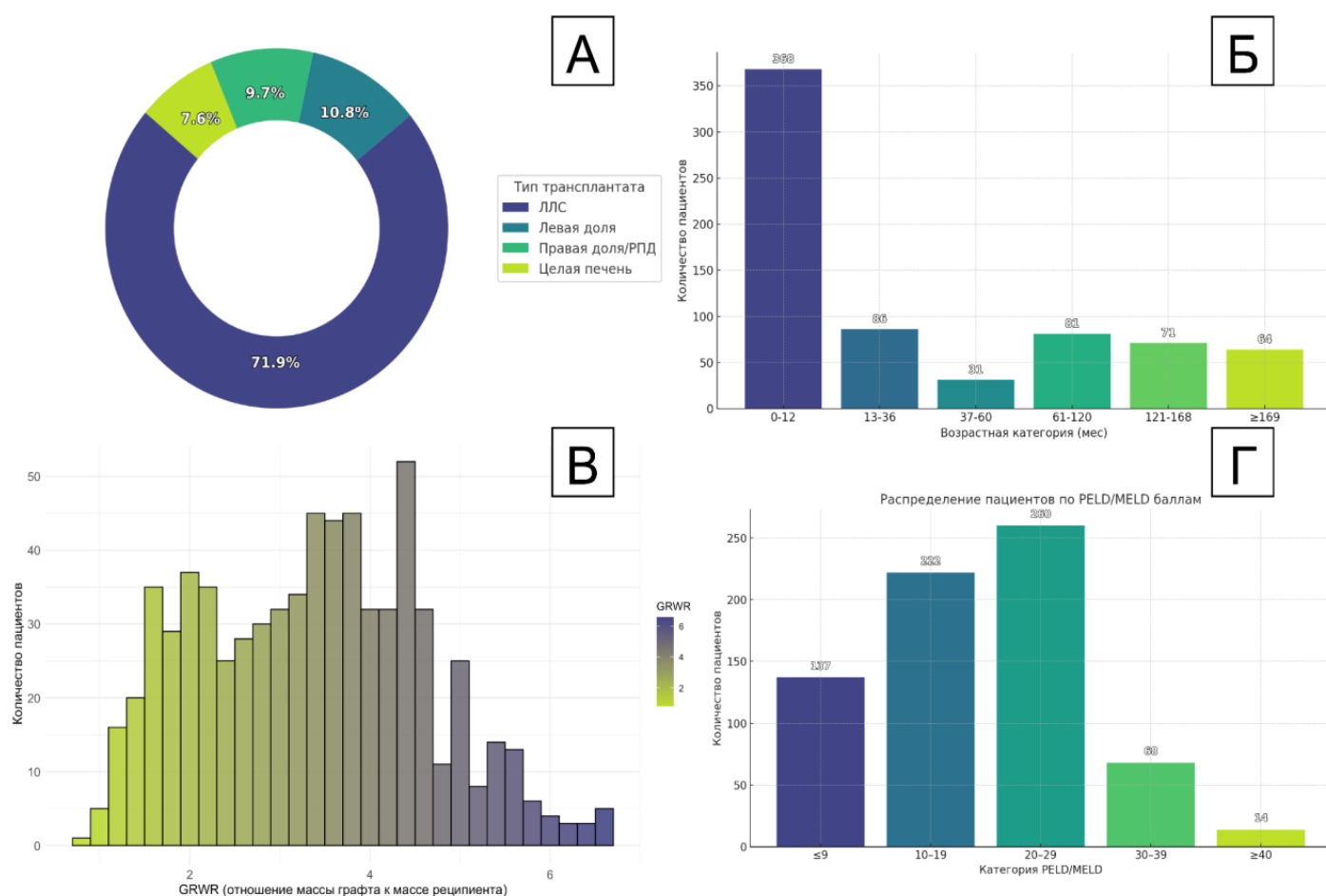


Рисунок 2 — Обобщённая инфографика по отдельным параметрам обучающей выборки ($n = 701$), показывающая распределение по: А – по типу трансплантата; Б – по возрасту; В – по GRWR (отношение массы трансплантата к массе тела реципиента); Г – по PELD/MELD

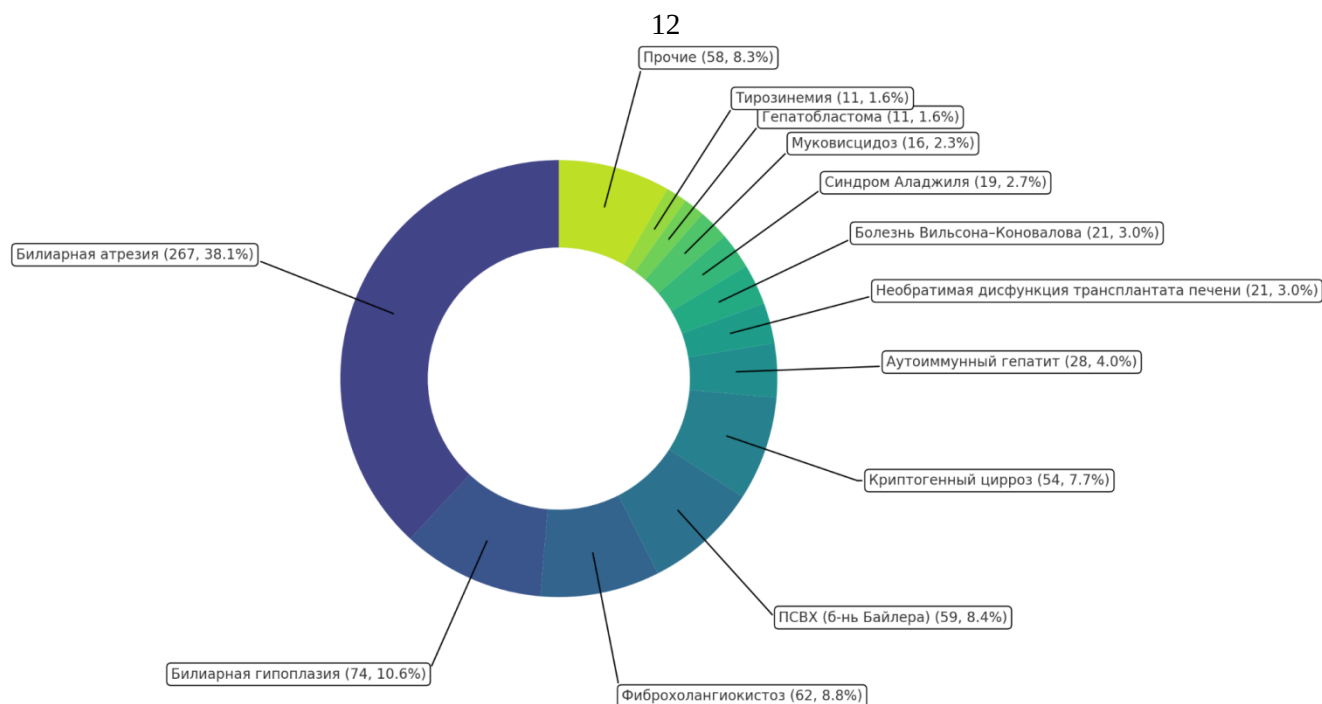


Рисунок 3 — Структура показаний к трансплантации печени в обучающей выборке

В валидационной выборке ($n = 136$) медианный возраст — 18 мес (МКР: 8–121 мес), средний вес — $19,4 \pm 18,3$ кг (медиана 10,0 кг; МКР: 7,2–23,1 кг). Пациенты с массой тела < 6 кг составили 4,4 %. Прижизненное родственное донорство использовалось — у 85,3 %, левый латеральный сектор — у 72,8 %. Медиана PELD/MELD составила 18 (МКР: 12–28), у 33,1 % балл превышал 23. Билиарная атрезия встречалась у 41,2 %. Информация по пациентам в валидирующей выборке также графически представлена на рисунках 4 – 7.

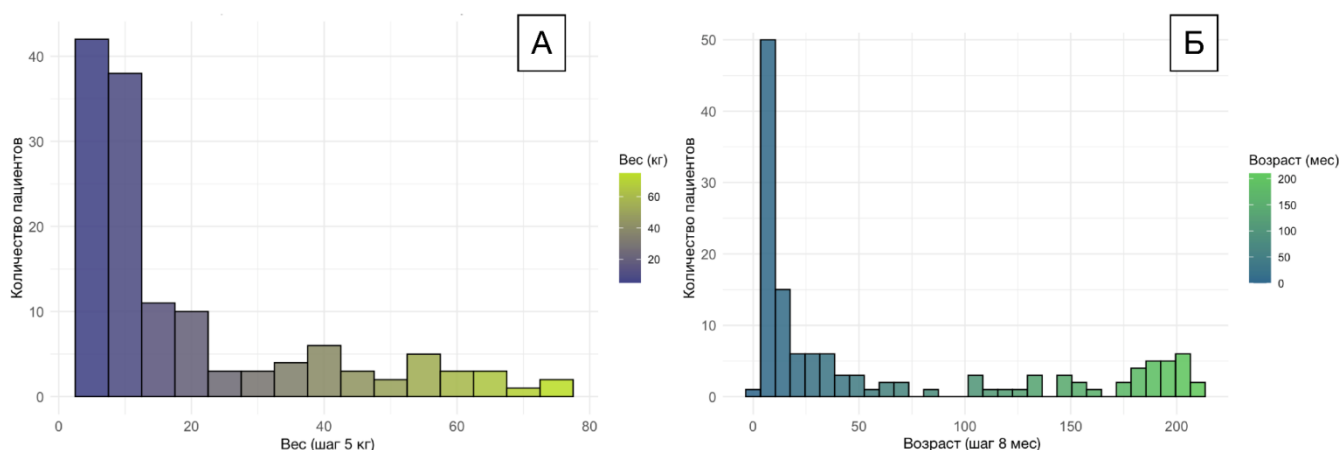


Рисунок 4 — Гистограмма распределения пациентов валидирующей выборки по весу (А) и возрасту (Б)

В анализ вошли переменные, характеризующие дооперационный статус пациента, особенности трансплантации и послеоперационного периода. Для непрерывных переменных оценивали распределение значений и связь с прогнозируемым исходом. Количественные показатели трансформировали в категориальные признаки — либо дискретно, либо с использованием статистически обоснованных пороговых значений. В ряде случаев пороговые значения определяли с помощью метода поиска «переломных» точек (breakpoints) сегментированной регрессии; статистическая значимость точки перегиба оценивалась тестом Davies (пакет segmented, значимым считался уровень $p < 0,05$).

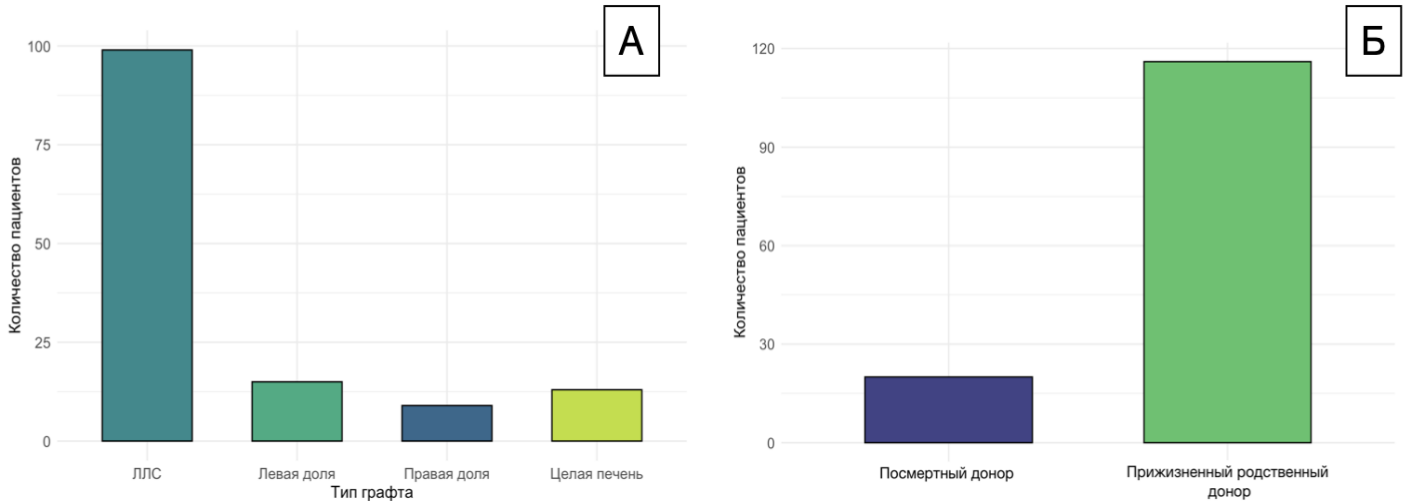


Рисунок 5 — Распределение валидирующей выборки по типу трансплантата (А) и типу донора (Б)

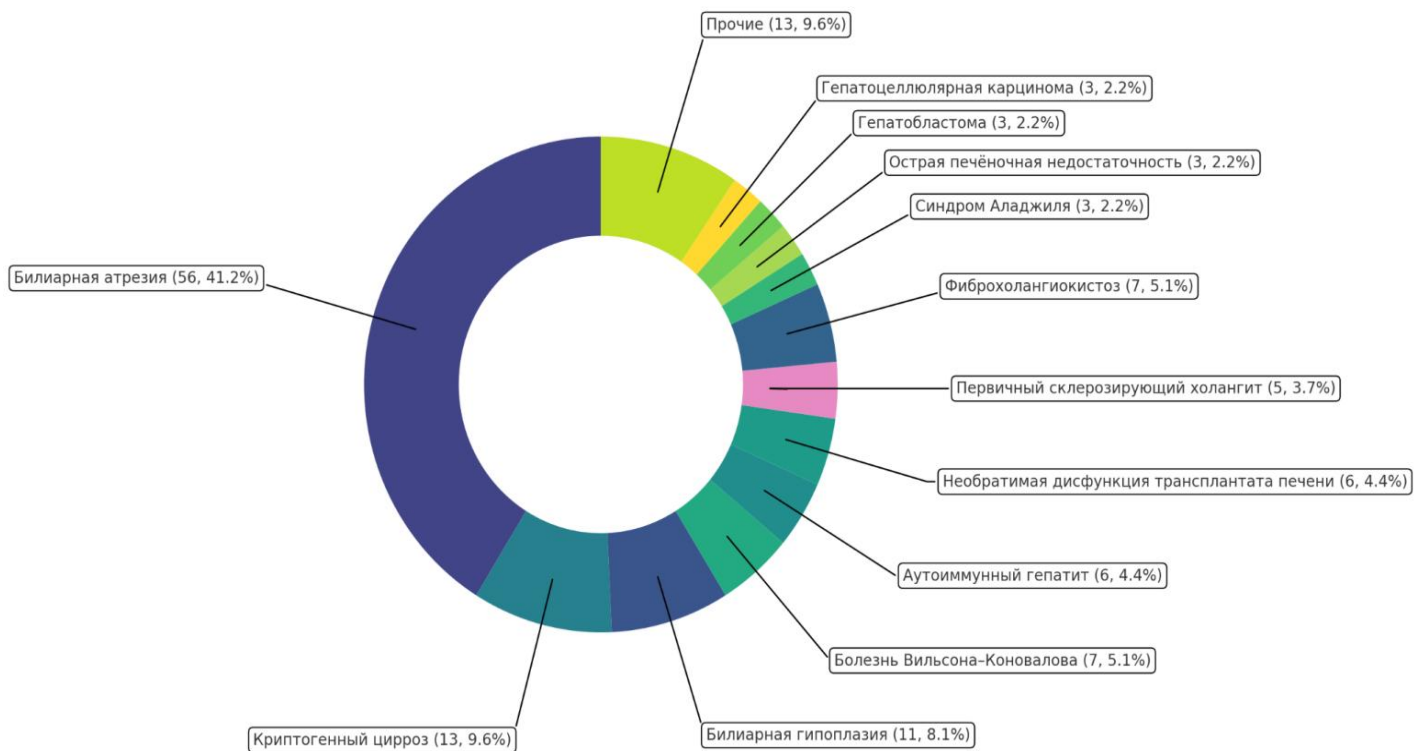


Рисунок 6 — Структура показаний к трансплантации печени в валидирующей выборке

В модель включены демографические и антропометрические параметры (возраст, пол, масса тела с выделением различных подгрупп, дискретно и/или на основании статистически определенных порогов, в том числе < 6 кг, ≤ 7 кг и $< 12,5$ кг), параметры донора и трансплантата (тип донора, вариант трансплантата, редукция, ретрансплантация, симультанная трансплантация, ABO-несовместимость), клинико-лабораторные показатели тяжести по шкалам PELD/MELD, гепатопульмональный синдром, крайне тяжёлое состояние, соотношение массы трансплантата и массы тела реципиента (GRWR, graft-to-recipient weight ratio), хирургический и клинический анамнез, а также группы заболеваний по показаниям к трансплантации.

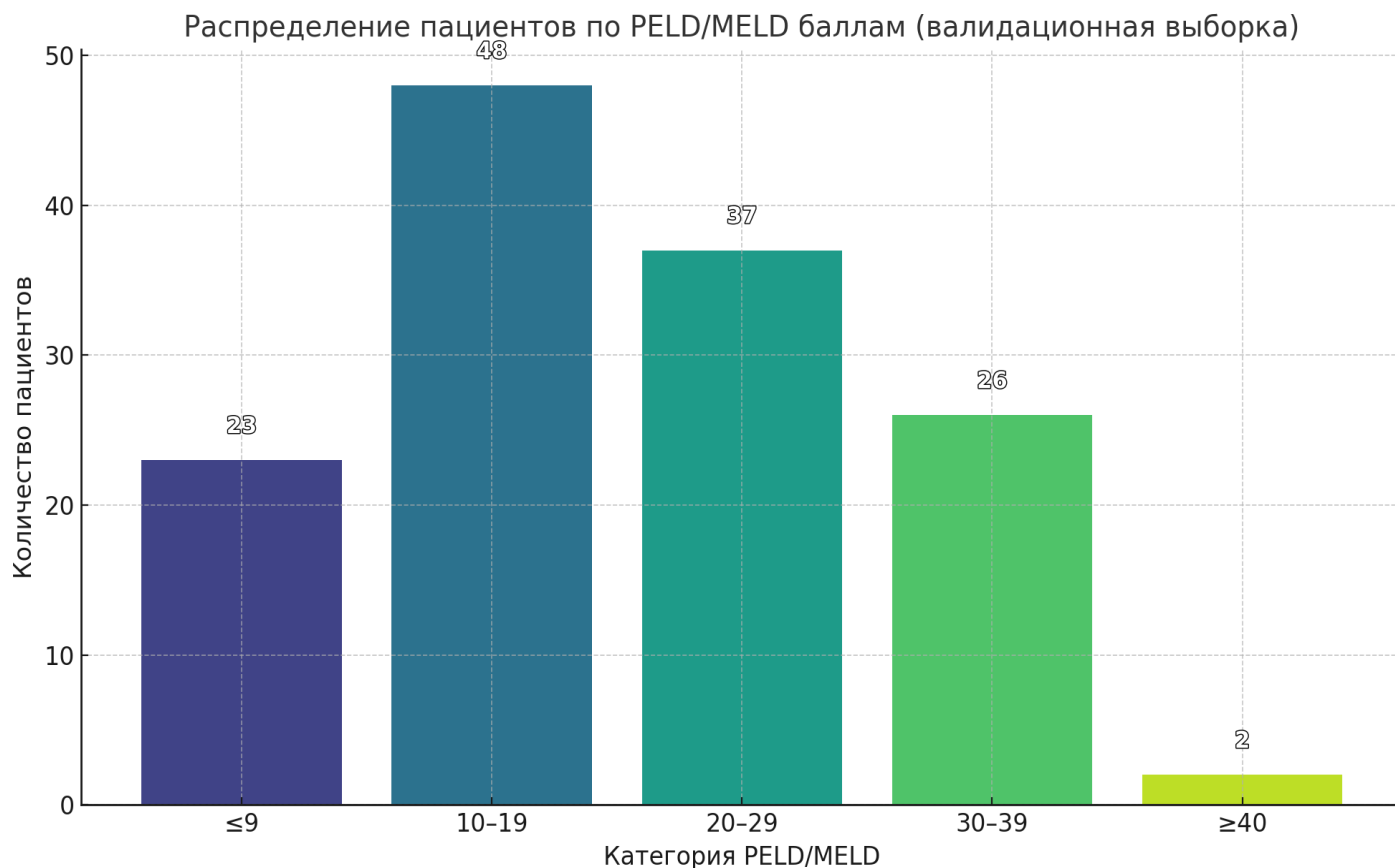


Рисунок 7 — Распределение пациентов валидирующей выборки по баллам PELD/MELD

Хирургический этап выполнен по протоколам, принятым в центре. Использовались фрагментарные трансплантаты от живого или посмертного донора: левая латеральная секция, левая доля, правая доля, расширенная правая доля (в случае сплит-трансплантации); реже — целая печень от посмертного донора. Для консервации органа применялся раствор Бретшнайдера — НТК (histidine-tryptophan-ketoglutarate). Кавальная, портальная, артериальная и билиарная реконструкции выполнялись с учётом индивидуальных анатомических особенностей; преимущественно билиарный анастомоз формировался на петле Ру тонкой кишки с наружно-внутренним дренажем-стентом.

В послеоперационном периоде проводился непрерывный мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, дыхательной функции и диуреза; первичная лабораторная оценка выполнялась в интервале 6–12 ч после операции с ежедневным контролем на протяжении первой недели. Проводились ранняя мобилизация, профилактика инфекций и тромбозов, коррекция гемодинамики и иммуносуппрессия. Индукция включала базиликсимаб и метилпреднизолон, базовый режим — такролимус и низкие дозы метилпреднизолона. Тромбопрофилактика включала алпростадил, низкомолекулярный гепарин и ацетилсалициловую кислоту; кровоток в печёночной артерии контролировался доплеровской флоуметрией.

Непрерывные переменные представлены медианой с межквартильным размахом или диапазоном, а также средним и стандартным отклонением; категориальные — абсолютными и относительными частотами. Уровень статистической значимости принят при $p < 0,05$; значения $p < 0,1$ рассматривались как устойчивый тренд.

Модель построена в несколько этапов: отбор предикторов на основании их значимости в уни- и мультивариантном анализе, однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ с расчётом отношения шансов и 95 % доверительного интервала, пошаговый отбор признаков с оценкой дискриминационной способности по площади под ROC-кривой (receiver operating characteristic, AUC — area under curve). Для отбора предикторов, устранения мультиколлинеарности и присвоения балльных весов применена LASSO-регуляризация (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator). Результаты моделирования представлены как стратификация пациентов на группы низкого, умеренного и высокого риска; модель позволяет рассчитать индивидуальную вероятность 90-дневной летальности.

Проверка модели включала внешнюю временную валидацию на независимой когорте 136 пациентов, оперированных после завершения разработки модели, что позволило оценить её воспроизводимость на данных, не использовавшихся при обучении; внутреннюю трёхкратную кросс-валидацию и бутстрэп-анализ (1000 итераций). Дискриминационную способность оценивали по AUC ROC с 95 % доверительным интервалом, чувствительности, специфичности, точности, прогностическим значениям и F1-score. Калибровку проверяли по средней абсолютной и среднеквадратической ошибкам, индексу Брайера и тесту Hosmer–Lemeshow. Клиническую полезность оценивали с помощью анализа кривой принятия решений. Для оценки отдалённой выживаемости использован метод Каплана–Мейера с лог-ранговым критерием. Разработанная модель сравнивалась со шкалами PELD/MELD по предсказательной способности.

Статистическая обработка данных

Все статистические расчёты и визуализация выполнены в программной среде R версии 4.5.0 (RStudio). Применялись пакеты glmnet, pROC, ROCR, segmented, rms, survival, survminer, boot, caret, rmda, dcurves, ggplot2, patchwork и другие.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПАЛИТРА

(Педиатрическая Атрибутивная Лабораторно-Инструментальная Риск-Аналитика)

Прогностическая модель разработана для предоперационной стратификации риска 90-дневной выживаемости после трансплантации печени у детей. Модель построена на обучающей выборке ($n = 701$) с использованием 53 параметров, охватывающих демографические, антропометрические, клиничко-лабораторные, а также особенности хирургического и клинического анамнеза. В настоящем разделе представлены этапы разработки прогностической модели от выбора и категоризации переменных до их ступенчатого статистического анализа и формирования итогового прогностического балла. Особое внимание уделено регрессионному анализу, отбору значимых предикторов, определению пороговых значений риска и сравнительному анализу точности разработанного балла с существующими моделями прогнозирования. Анализ лучших реализованных решений показал, что функционирование регистра сопряжено с необходимостью внесения изменений и модификаций, которые определяются перечнем актуальных научных задач. При этом требуется обеспечить преемственность и возможность проведения повторных, в том числе регулярно повторяемых, исследований на расширяющейся когорте наблюдений. Исходя из указанных выше требований, был выбран модульный вариант организации регистра.

Формирование набора переменных

Для подготовки набора данных к последующему регрессионному анализу непараметрические (числовые) переменные были категоризированы следующим образом: для GRWR (graft-to-recipient weight ratio, отношение массы трансплантата к массе тела реципиента), PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) и MELD (Model for End-Stage Liver Disease) пороговые значения определены методом сегментированной регрессии. Для переменной «вес ребёнка» выявлена точка перегиба на уровне 6 кг, которая и была использована как пороговое значение. Для возраста сегментированная регрессия оказалась неэффективной, поэтому возраст разделён на дискретные периоды: 0–12 мес., 13–36 мес. и далее. Дополнительно введены переменные, категоризирующие значения баллов по шкалам PELD или MELD на основании перцентилей (25-го и 75-го). Наконец, на основе теста Йодена и ROC-анализа (receiver operating characteristic) выделена дополнительная категориальная переменная с порогом в 23 балла.

В анализ включены демографические и антропометрические параметры (возраст, пол, масса тела), параметры донора и трансплантата (тип донора, вариант трансплантата, редукция, ретрансплантация, симультанная трансплантация), нозологические группы, хирургический и клинический анамнез (портоэнтеростомия, портосистемное шунтирование, перитонит, абдоминальные операции), а также показатели тяжести состояния (баллы PELD/MELD, крайне тяжёлое состояние, гепатопульмональный синдром, острая печёночная недостаточность). Лабораторные показатели не включались в модель как самостоятельные переменные, поскольку они уже учтены в баллах PELD и MELD. В результате сформирован развёрнутый набор категориальных переменных, позволивший перейти к одно- и многофакторному регрессионному анализу.

Однофакторный логистический регрессионный анализ

При однофакторном анализе с использованием всех сформированных переменных достоверные результаты ($p < 0,05$) получены для ограниченного набора параметров. Для расширения возможностей дальнейшего многофакторного анализа отобраны все переменные, показавшие тенденцию ($p < 0,2$). В итоге 19 из 53 параметров вошли в предварительный список потенциальных предикторов.

Среди предикторов с наибольшим отношением шансов (ОШ) выделены острая печёночная недостаточность (ОШ = 13,79; 95 % доверительный интервал [ДИ] 2,49–76,28; $p < 0,01$) и ретрансплантация (ОШ = 11,69; 95 % ДИ 4,54–29,25; $p < 0,01$). К другим мощным негативным предикторам относятся: крайне тяжёлое состояние, при котором ребёнок находился в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) к моменту операции (ОШ = 6,34; 95 % ДИ 2,49–14,89; $p < 0,01$), категории PELD/MELD ≥ 40 (ОШ = 10,96; 95 % ДИ 3,47–32,92; $p < 0,01$), > 23 (ОШ = 3,23; 95 % ДИ 1,81–5,87; $p < 0,01$) и > 75 -го перцентиля (25) (ОШ = 3,05; 95 % ДИ 1,69–5,49; $p < 0,01$).

Среди демографических и антропометрических факторов достоверной оказалась лишь категория возраста 37–60 мес. (ОШ = 3,41; 95 % ДИ 1,22–8,27; $p = 0,01$). Мужской пол демонстрировал тренд к защитному эффекту (ОШ = 0,56; $p = 0,06$). Вес менее 12,5 кг (25-й перцентиль) показал тенденцию к снижению риска (ОШ = 0,64; $p = 0,13$), тогда как масса тела не более 6 кг, напротив, показала тренд к повышению риска (ОШ = 1,72; $p = 0,18$). Порог 6 кг, выявленный методом сегментированной регрессии, и был использован в финальной модели.

В нозологической группе холестатические заболевания снижали риск на 44 % (ОШ = 0,56; $p = 0,05$). Среди хирургических факторов трансплантация от живого родственного донора снижала риск (ОШ = 0,39; 95 % ДИ 0,21–0,74; $p < 0,01$) по сравнению с посмертным донорством. Сплит-/редуцированный трансплантат повышал риск в 3,25 раза (ОШ = 3,25; 95 % ДИ 1,51–6,53; $p < 0,01$). GRWR ≥ 5 % увеличивал риск в 2 раза (ОШ = 2,09; 95 % ДИ 0,91–4,32; $p = 0,06$).

При этом такие факторы, как наличие гепатопульмонального синдрома ($p = 0,64$), перитонита в анамнезе ($p = 0,29$) и симультанной трансплантации второго солидного органа ($p = 0,99$), не повлияли на ранние посттрансплантационные результаты. Однофакторный анализ — лишь предварительный этап; его результаты требуют проверки в многофакторной модели.

Многофакторный логистический регрессионный анализ

Многофакторный анализ позволил оценить каждый фактор с поправкой на влияние остальных. Именно его результаты легли в основу прогностической модели. В многофакторной модели достоверными остались ретрансплантация (ОШ = 8,63; 95 % ДИ 2,27–33,68; $p < 0,01$), крайне тяжёлое состояние к моменту трансплантации (ОШ = 4,10; 95 % ДИ 1,01–18,94; $p = 0,05$), сплит-/редуцированный трансплантат (ОШ = 5,63; 95 % ДИ 1,12–30,55; $p = 0,04$) и портоэнтеростомия в анамнезе (ОШ = 0,27; 95 % ДИ 0,06–0,83; $p = 0,04$).

Ряд факторов, значимых в однофакторном анализе, в многофакторной модели перестал быть предиктором. Масса тела не более 6 кг сохранила тренд (ОШ = 2,46; $p = 0,07$), PELD/MELD ≥ 40 — тренд (ОШ = 3,61; $p = 0,10$). Далее в таблице 1 приведены результаты многофакторного анализа.

Таблица 1 — Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа по отобранным предикторам

Параметр	Z	ОШ	95 % ДИ	p-value
Мужской пол	–0,99	0,70	0,35–1,40	0,32
Возраст, мес.				
37–60	1,48	3,51	0,66–18,54	0,14
≤ 39	0,22	1,27	0,15–10,80	0,83
Вес, кг				
< 12,5 (25-й перцентиль)	–0,38	0,70	0,12–4,72	0,70
< 6	1,79	2,46	0,88–6,46	0,07
Нозологические группы				
острая печёночная недостаточность	0,70	2,16	0,25–20,35	0,48
холестатические заболевания	0,66	1,43	0,51–4,45	0,51
PELD/MELD				
≥ 40	1,64	3,61	0,76–16,90	0,10
> 23	0,66	1,49	0,43–4,82	0,51
> 75-й перцентиль (25)	–0,23	0,87	0,26–3,07	0,82
10–19	–1,58	0,43	0,14–1,17	0,11
> 14	0,29	1,17	0,40–3,57	0,8
30–39	0,27	1,17	0,35–3,84	0,79
Крайне тяжёлое состояние*	1,85	4,10	1,01–18,94	0,05
Хирургические аспекты				
ретрансплантация	3,16	8,63	2,27–33,68	< 0,01
портоэнтеростомия	–2,03	0,27	0,06–0,83	0,04
тип трансплантата ЛЛС	–0,60	0,61	0,11–2,91	0,55
тип трансплантата ПД/РПД	–1,88	0,11	0,01–0,80	0,06
сплит-/редуцированный трансплантат	2,07	5,63	1,12–30,55	0,04
трансплантация от посмертного донора	–1,13	0,43	0,09–1,80	0,26
GRWR ≥ 5	0,85	1,52	0,55–3,86	0,40

Примечание. Z — Z-критерий; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ЛЛС — трансплантат левой латеральной секции; ПД/РПД — трансплантат правой доли, полученный от родственного донора или при сплит-трансплантации (расширенная правая доля); PELD — Pediatric End-Stage Liver Disease; MELD — Model for End-Stage Liver Disease; GRWR — graft-to-recipient weight ratio. Крайне тяжелое состояние* — состояние, требующее нахождения пациента в отделении реанимации к моменту трансплантации, включая пациентов с острой печёночной недостаточностью, острой декомпенсацией хронического заболевания печени, рецидивирующим кровотечением из ВРВП и другими критическими состояниями. Полу жирным выделены показатели с достоверным влиянием ($p \leq 0,05$) в многофакторной модели

Отбор предикторов методом ROC-анализа

Для дальнейшей селекции отобранные переменные с устойчивым трендом в многофакторном анализе ($p < 0,1$) и показатели, сохранившие достоверность в однофакторном анализе ($p < 0,05$). Проведён ROC-анализ с расчётом площади под кривой (AUC, area under curve) для каждого параметра; отобранные показатели с $AUC > 0,5$.

Ни один из предикторов в отдельности не обладал высокой дискриминационной способностью. Наибольшее значение имел параметр PELD/MELD > 23 баллов (AUC ROC = 0,64). Остальные показатели имели меньшую дискриминационную способность, поэтому для клинической практики требуется комбинированная модель. Три параметра были исключены по критерию $AUC < 0,5$. ROC-анализ послужил дополнительным фильтром перед включением предикторов в прогностическую модель. Более наглядно это продемонстрировано на рисунке 8.

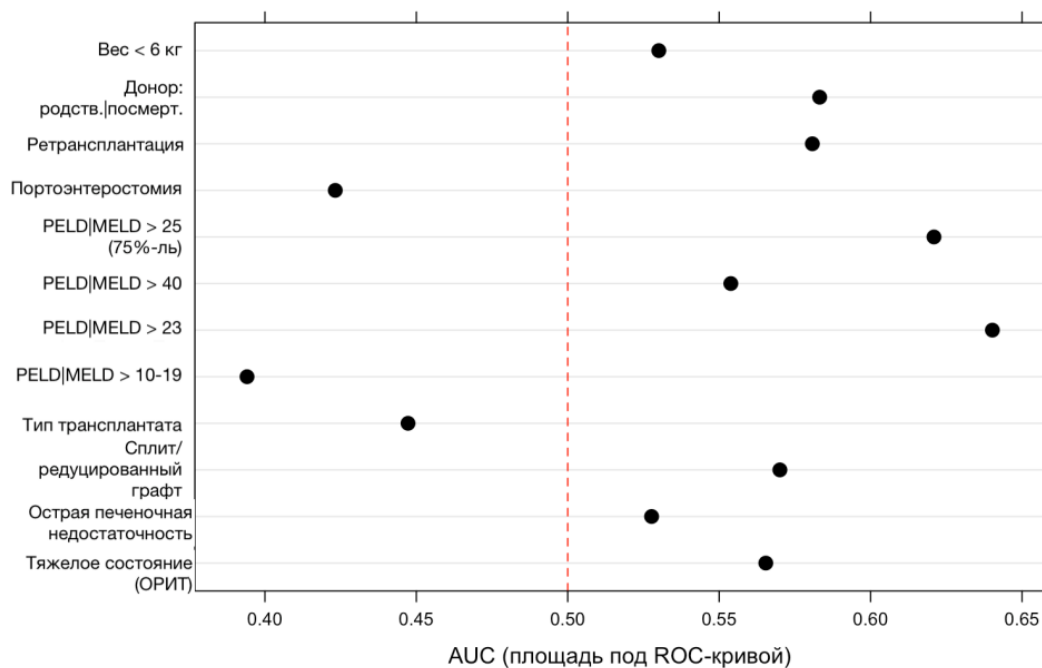


Рисунок 8 — Площадь под кривой (AUC ROC) по предикторам

Система расчёта баллов

Среди достоверных негативных предикторов осталось 9 параметров, три из которых основаны на баллах PELD/MELD. В этой связи для упрощения дальнейшего построения прогностической модели сохранён только один из них, а именно «PELD/MELD > 23 баллов», соответствующий наибольшему значению AUC ROC = 0,64.

Веса предикторов получены с помощью LASSO-регуляризации (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*), которая одновременно отбирает переменные и задаёт им балльные веса. Переменная «донор: родственник/посмертный» исключена LASSO-регуляризацией из-за минимального вклада при взаимодействии с остальными предикторами. Оставшиеся шесть предикторов и их баллы распределены следующим образом: ретрансплантация — 2,3; острая печёночная недостаточность — 1,4; крайне тяжёлое состояние (ОРИТ) — 1,3; сплит-трансплантация или редуцированный трансплантат — 0,9; масса тела не более 6 кг — 0,7; PELD/MELD > 23 — 0,7.

Включение острой печёночной недостаточности в финальную модель обусловлено её клинической значимостью и результатами LASSO-регуляризации, несмотря на частичное перекрытие с категорией «крайне тяжёлое состояние» в многофакторной модели. Сохранение этого фактора повышает клиническую интерпретируемость шкалы и позволяет выделить пациентов с острым поражением печени и нуждающимся в лечении в условиях ОРИТ как отдельную высокорискованную подгруппу.

Предиктивная мощность модели ПАЛИТРА на обучающей выборке составила AUC ROC = 0,735, что существенно выше в сравнении с результатами баллов полученных при расчёте PELD или MELD (AUC ROC = 0,655), что продемонстрировано на рисунке 9.

С ростом суммарного балла ПАЛИТРА монотонно возрастает предсказанная вероятность 90-дневной летальности: при низких значениях балла вероятность близка к нулю, при высоких — резко увеличивается (рисунок 10).

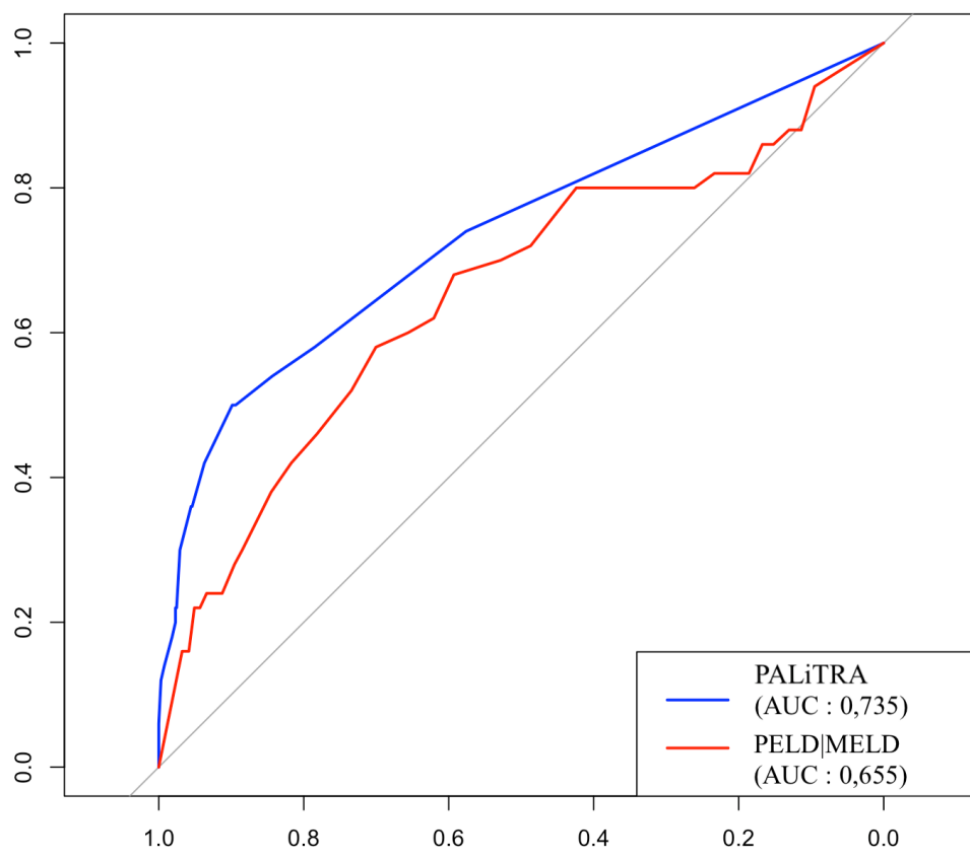


Рисунок 9 — Сравнение AUC ROC шкалы ПАЛИТРА и PELD/MELD

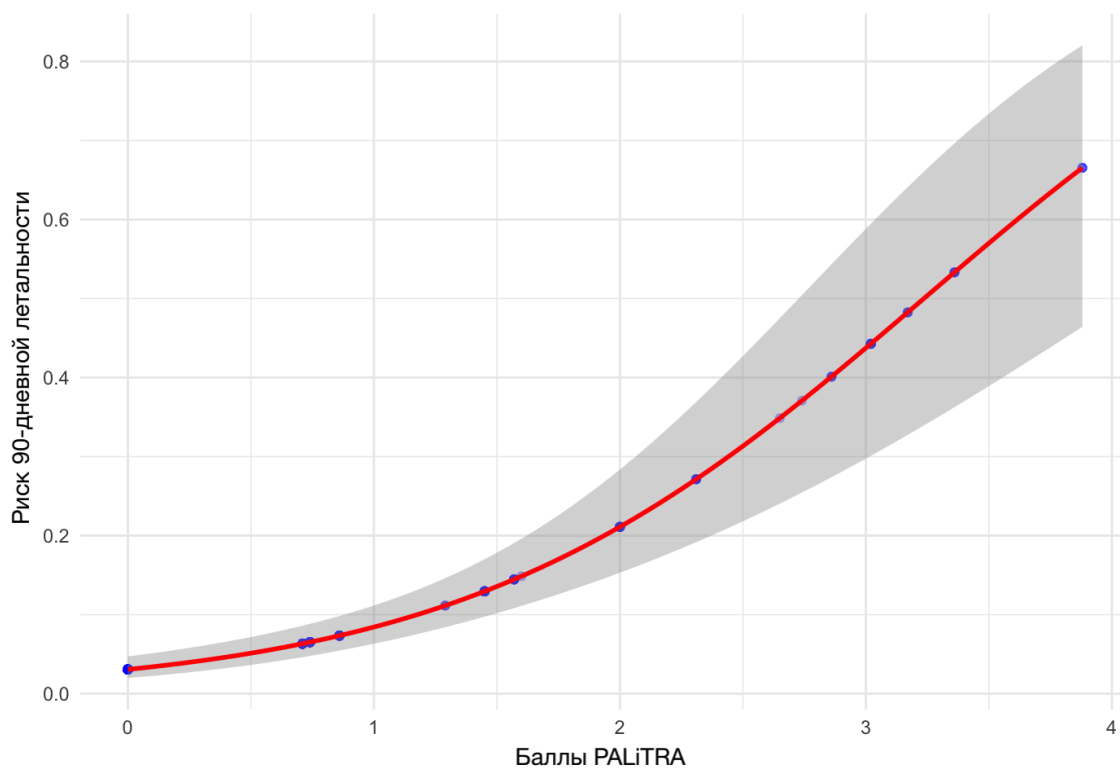


Рисунок 10 — Зависимость предсказанной вероятности 90-дневной летальности от значения балла ПАЛИТРА. Красная линия — логистическая регрессия. С ростом балла вероятность смертности растёт. Голубые точки — наблюдения пациентов: по оси X балл, по оси Y вероятность негативного исхода. Серая область — 95% доверительный интервал

Определение пороговых значений и стратификация риска

Для определения пороговых значений также применён метод сегментированной регрессии. Точка перегиба соответствовала значению 0,77; после округления до десятых установлен первый порог — 0,8. Второй порог определён эмпирически и составил 1,6. Веса предикторов, полученные в LASSO-анализе, округлены до десятых.

В соответствии с порогами выделены три группы риска: - низкий риск — балл ПАЛИТРА < 0,8; - умеренный риск — балл 0,8–1,6; - высокий риск — балл > 1,6. В обучающей выборке к группе низкого риска отнесены 81,6 % пациентов (n = 572), к умеренному — 11,7 % (n = 82), к высокому — 6,7 % (n = 47). Гистограмма распределения числа пациентов по баллам ПАЛИТРА и в соответствии с группой риска представлена на рисунке 11.

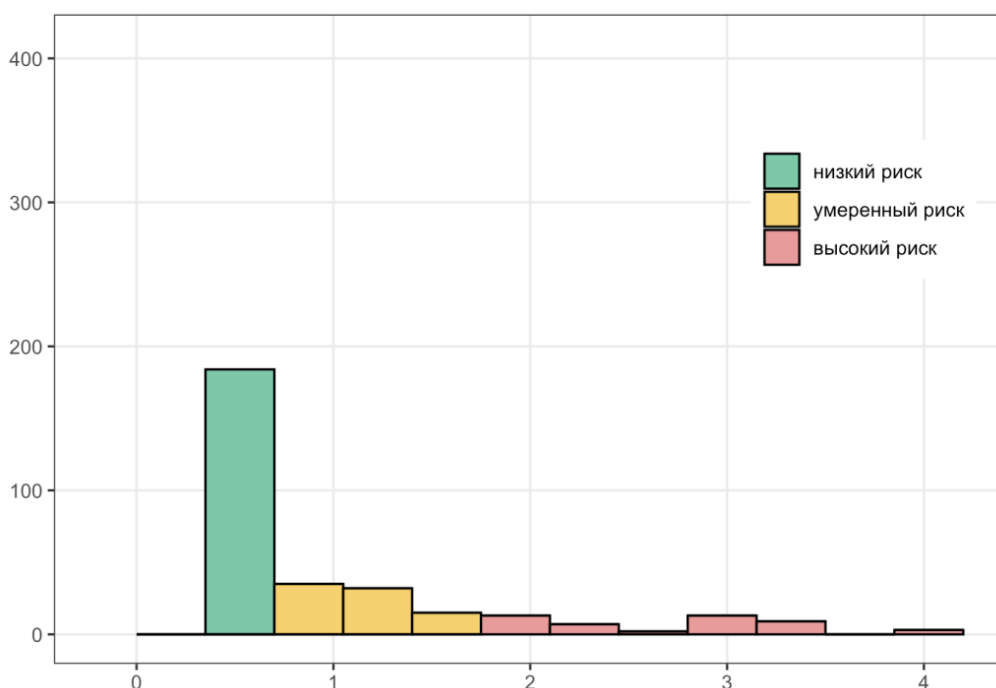


Рисунок 11 — Гистограмма распределения балла ПАЛИТРА по числу пациентов с разбивкой по группам риска внутри выборки

Трёхмесячная выживаемость составила: в группе низкого риска — 96,0 %, умеренного — 89,0 %, высокого — 68,1 %. Различия между группами риска по кривым Каплана–Мейера были достоверны по лог-ранговому критерию.

График выживаемости в раннем послеоперационном периоде (3 мес.) представлен на рисунке 12. Как видно из графика, шкала ПАЛИТРА позволяет наглядно и достоверно стратифицировать риск (рисунок 12, А), тогда как традиционный балл PELD или MELD в значительно меньшей степени коррелирует с прогнозом (рисунок 12, Б), как уже отмечено ранее.

Долгосрочная выживаемость также дифференцировалась по группам риска. У пациентов низкого риска однолетняя выживаемость составила 94,0 % (95 % ДИ 91,5–95,6), трёхлетняя — 93,1 % (95 % ДИ 90,5–94,8), пятилетняя — 92,8 % (95 % ДИ 90,2–94,6). У пациентов умеренного риска показатели составили 85,3 % (95 % ДИ 78,0–93,4), 82,6 % (95 % ДИ 74,8–91,4) и 82,6 % (95 % ДИ 74,8–91,4) соответственно. В группе высокого риска выживаемость была значительно ниже: 67,7 % (95 % ДИ 56,0–82,8), 65,7 % (95 % ДИ 53,7–81,0) и 65,7 % (95 % ДИ 53,7–81,0). Наибольшее снижение выживаемости происходило в первые месяцы после трансплантации, особенно в группе

высокого риска, после чего показатели стабилизировались. Таким образом, модель корректно улавливает, что большинство неблагоприятных событий происходит в ранний послеоперационный период, на который ориентирована шкала.

Полученная модель объединяет три группы факторов, отражающих различные аспекты риска: тяжесть исходного заболевания и гемодинамической нестабильности (крайне тяжёлое состояние, острая печёночная недостаточность, высокий балл PELD/MELD), анатомо-технические особенности трансплантации (ретрансплантация, сплит-/редуцированный трансплантат) и антропометрические характеристики реципиента (масса тела не более 6 кг). Важным преимуществом модели является использование исключительно дооперационных характеристик, доступных до момента трансплантации. Это позволяет рассчитывать балл ПАЛИТРА заблаговременно и использовать его для планирования тактики ведения пациента.

При этом модель остаётся достаточно простой для клинического применения: шесть предикторов с десятичными весами, округлёнными до десятых, могут быть рассчитаны вручную или с использованием стандартного калькулятора.

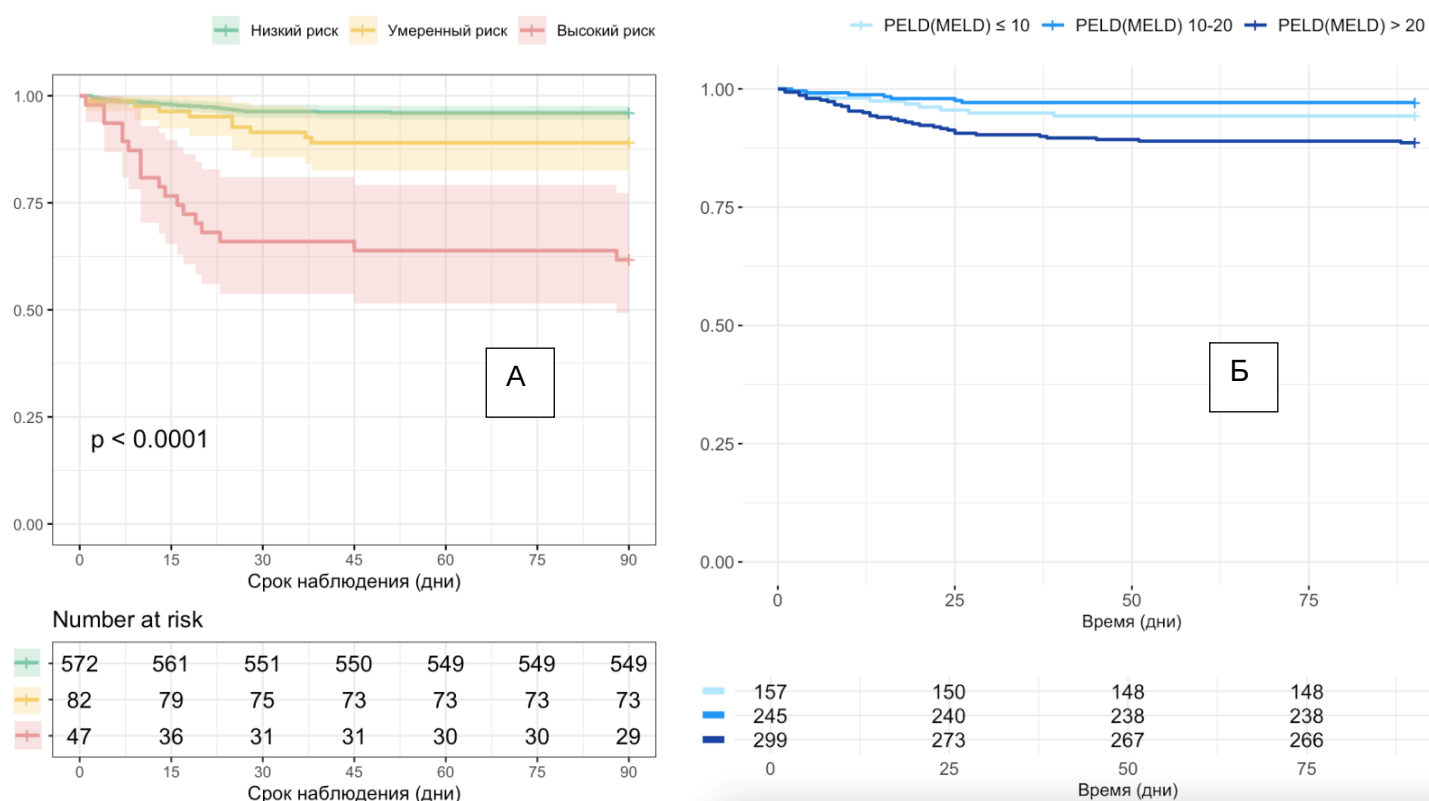


Рисунок 12 — Сравнение кривых 90-дневной выживаемости: в соответствии с классификацией ПАЛИТРА (А) и баллами PELD/MELD ≤ 10; 10–20 и > 20 (Б)

Кривые Каплана–Мейера расходятся уже в первую неделю после трансплантации (рисунок 12), что подтверждает целесообразность использования шкалы для ранней идентификации пациентов, нуждающихся в интенсификации терапии и наблюдения. В сравнении с традиционной стратификацией по баллам PELD/MELD модель ПАЛИТРА обеспечивает более точную стратификацию пациентов, поскольку объединяет несколько независимых предикторов разной природы. Результаты внутренней и внешней валидации модели представлены в следующем разделе.

ВАЛИДАЦИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Валидация разработанной шкалы включала внешнюю временную валидацию, кросс-валидацию, бутстрэп-анализ, анализ точности модели (матрица ошибок, калибровка, кривая принятия решений). Кроме того, проведено сравнение с расчётными баллами PELD/MELD.

Внешняя временная валидация

Валидационная выборка составила 136 пациентов, прооперированных с июня 2023 по август 2024 года, то есть после разработки модели. Эти данные ранее не использовались при обучении, а временной разрыв и включение новых пациентов обеспечивают независимость от обучающей выборки. Подробная характеристика валидационной когорты представлена в разделе «Материалы и методы».

После расчёта балла ПАЛИТРА пациенты распределились по группам риска следующим образом: низкий риск — 86,0 % (n = 117), умеренный — 5,1 % (n = 7), высокий — 8,8 % (n = 12). Это распределение представлено на рисунке 13 и сопоставимо с обучающей выборкой (81,6 % / 11,7 % / 6,7 %).

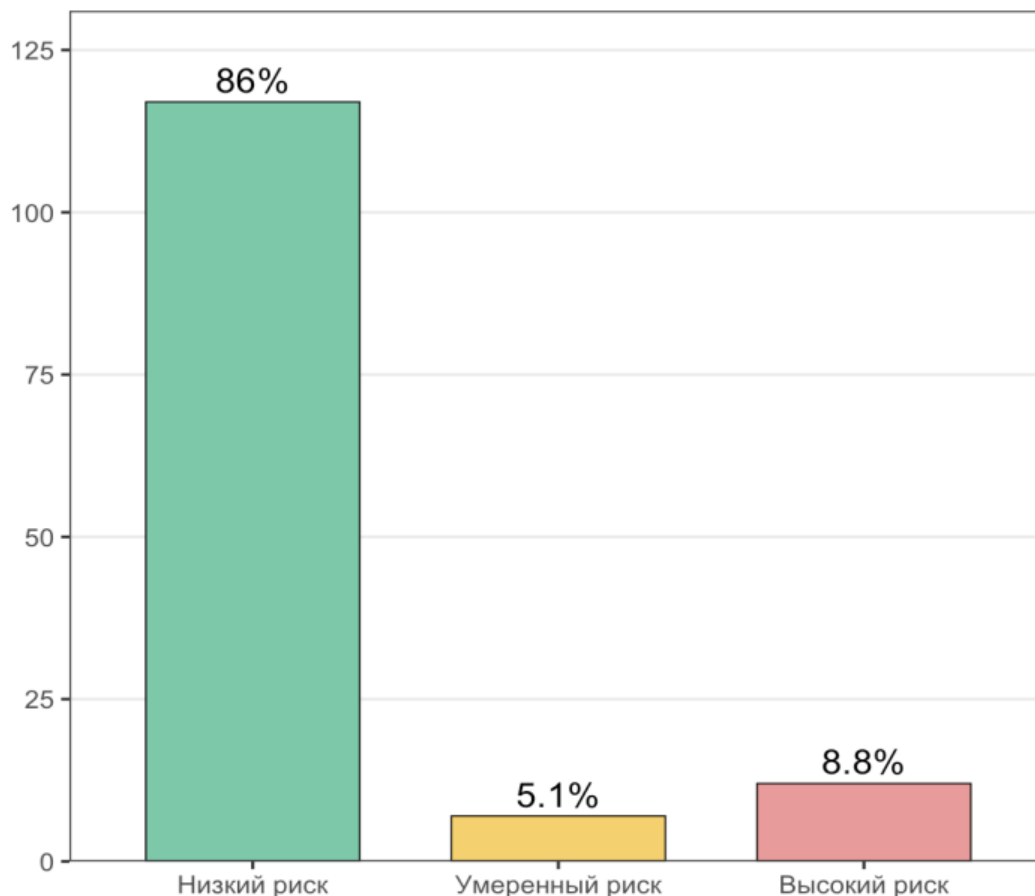


Рисунок 13 — Распределение пациентов по группам риска ПАЛИТРА в валидирующей выборке

В валидационной когорте 90-дневная выживаемость при низком и умеренном риске достоверно не различалась и составила 96,6 % и 85,7 % соответственно. В группе высокого риска выживаемость достоверно снизилась к 90-м послеоперационным суткам до 66,7 % (тест лог-ранга, $p < 0,001$). Кривые Каплана-Майера представлены на рисунке 14.

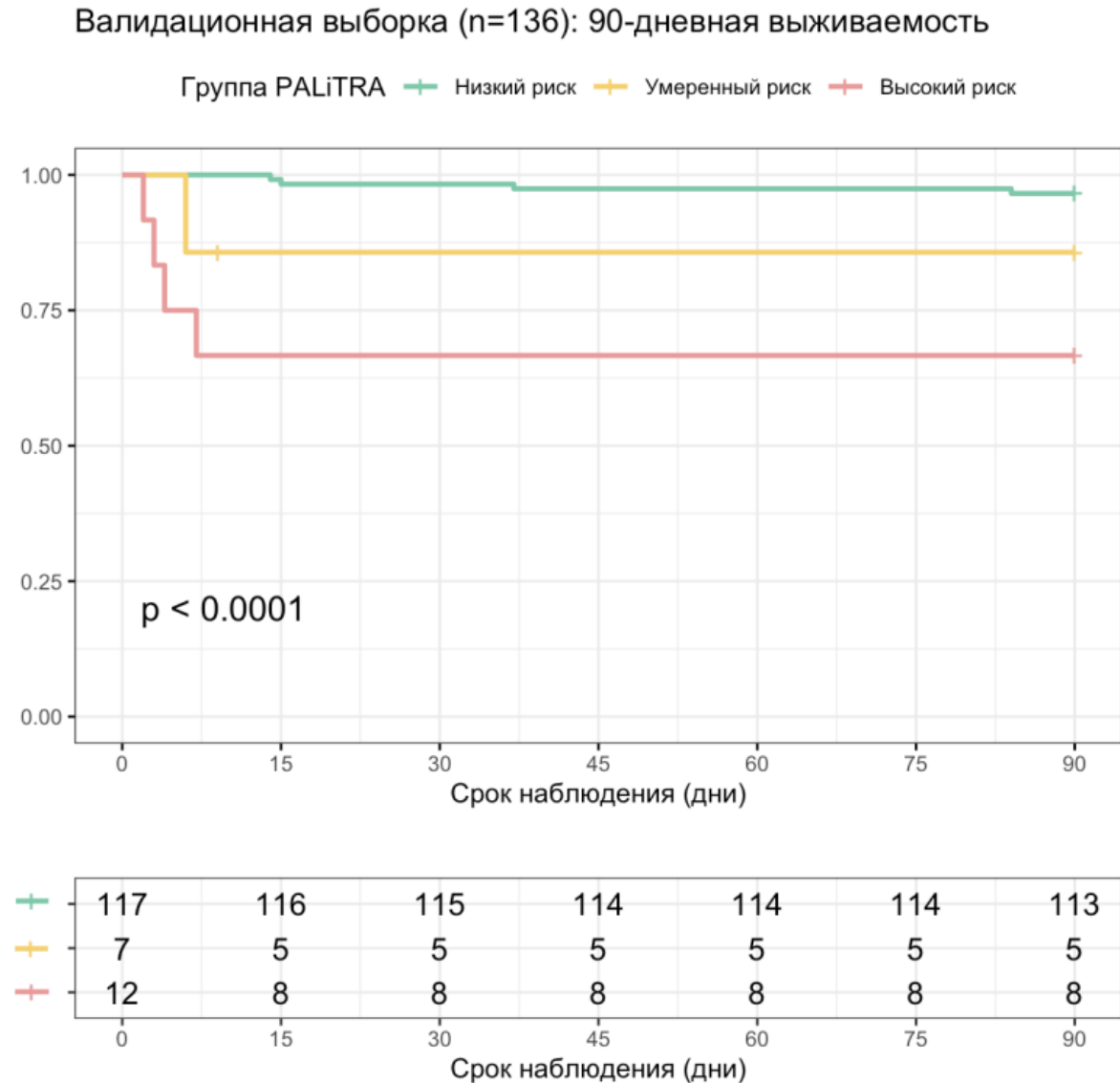


Рисунок 14 — Кривые Каплана – Мейера по группам риска ПАЛИТРА в валидирующей выборке

Частота предикторов ПАЛИТРА в валидационной выборке варьировала: превышение порогового значения PELD/MELD 23 балла встречалось наиболее часто — 33,1 % (n = 45); ретрансплантация — 5,1 % (n = 7); сплит-трансплантация — 5,1 % (n = 7); масса тела менее 6 кг — 4,4 % (n = 6); нахождение в ОРИТ к моменту операции — 4,4 % (n = 6).

Ключевой метрикой дискриминации на независимых данных являлся AUC ROC. Для модели ПАЛИТРА в валидационной выборке AUC ROC составила 0,736, что полностью соответствует результатам обучающей выборки (0,735). Для сравнения, AUC ROC PELD/MELD в валидационной выборке составила 0,543 — то есть эти шкалы в этой задаче практически не прогнозируют 90-дневную летальность; в обучающей выборке показатель был несколько выше (0,655), но всё же не достигал уровня клинической применимости (рисунок 15).

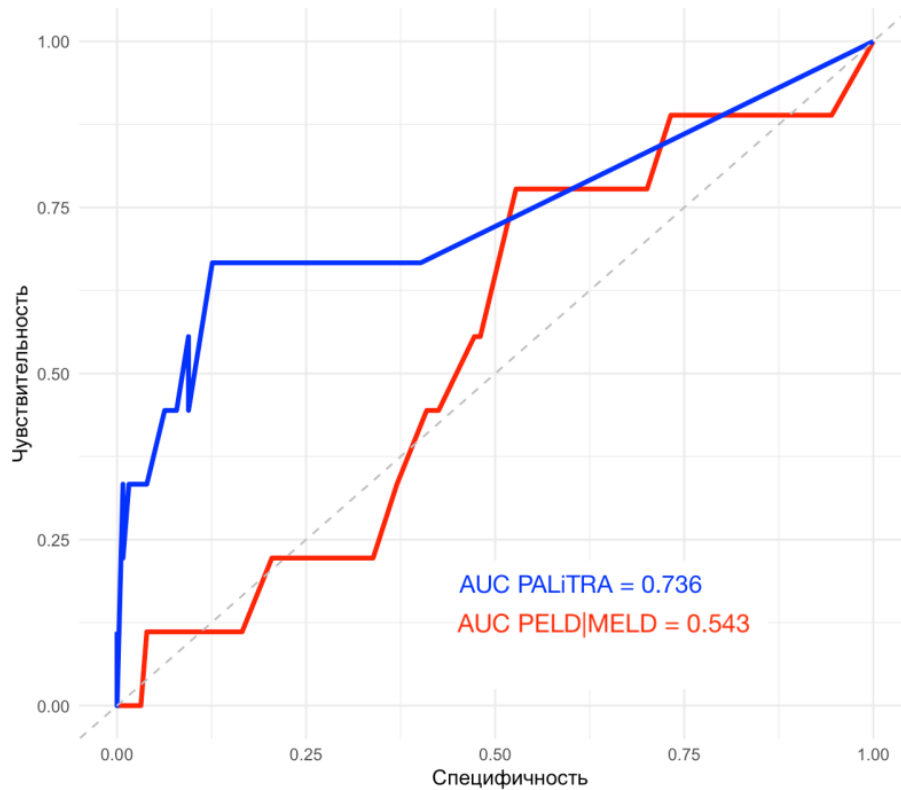


Рисунок 15 — AUC ROC для шкалы ПАЛИТРА (синий цвет) и PELD/MELD (красный цвет) в валидирующей выборке

Анализ матрицы ошибок показал, что модель корректно предсказала выживаемость в 111 случаях и идентифицировала 6 случаев летального исхода. При этом отмечено 16 ложноположительных и 3 ложноотрицательных результата. F1-score составил 0,921, общая точность — 86 %. При низкой доле негативных исходов такое соотношение позволяет доверять модели на практике. Грфическая визуализация матрицы ошибок представлена на рисунке 16.

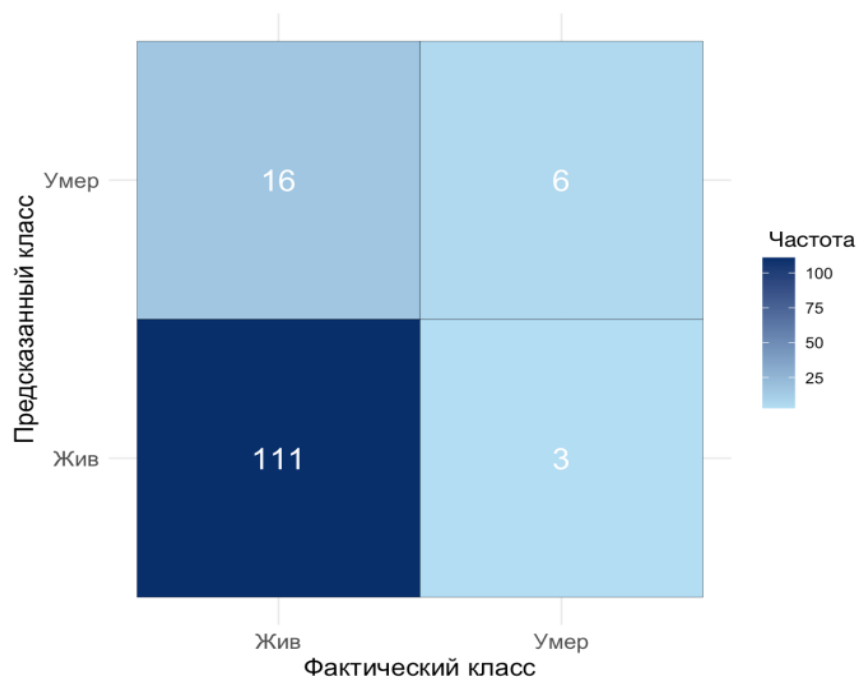


Рисунок 16 — Матрица ошибок для модели ПАЛИТРА

Кросс-валидация и бутстрэп-анализ

Для оценки стабильности модели выполнена трёхкратная кросс-валидация на объединённой выборке с её случайным перераспределением для повторного тестирования. Значения AUC ROC по фолдам составили 0,705; 0,745 и 0,768; среднее — 0,739. ROC-кривые трёх фолдов проходят близко друг к другу, что говорит об устойчивости модели к случайному перераспределению пациентов (рисунок 17).

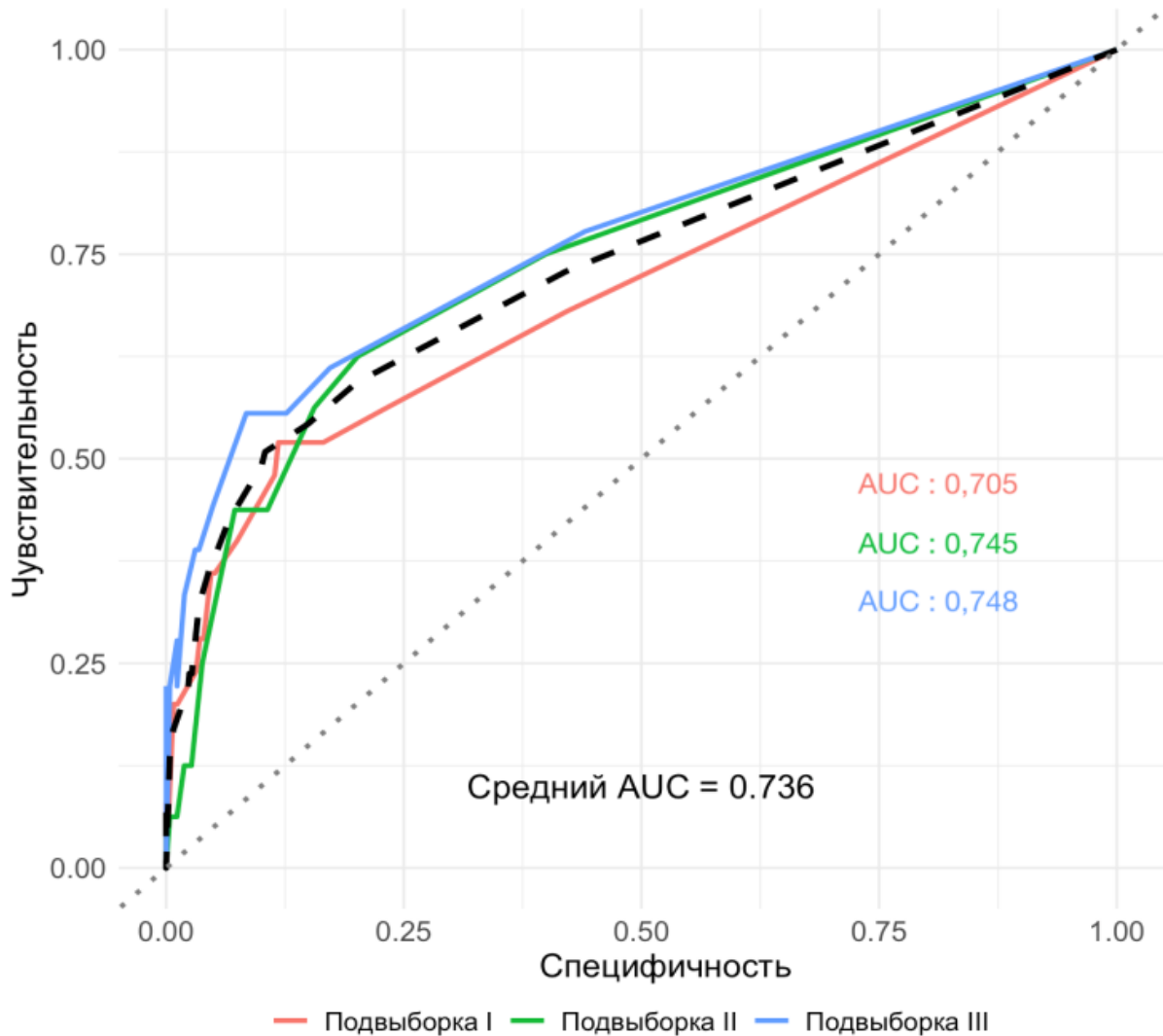


Рисунок 17 — ROC-кривые для трёхкратной кросс-валидации модели ПАЛИТРА

Дополнительно проведён бутстрэп-анализ с 1 000 повторениями на объединённой выборке (рисунок 18). Среднее AUC ROC составило 0,734 (95 % ДИ 0,662–0,803), что согласуется с результатами кросс-валидации и подтверждает дискриминационную способность модели при случайных вариациях выборки.

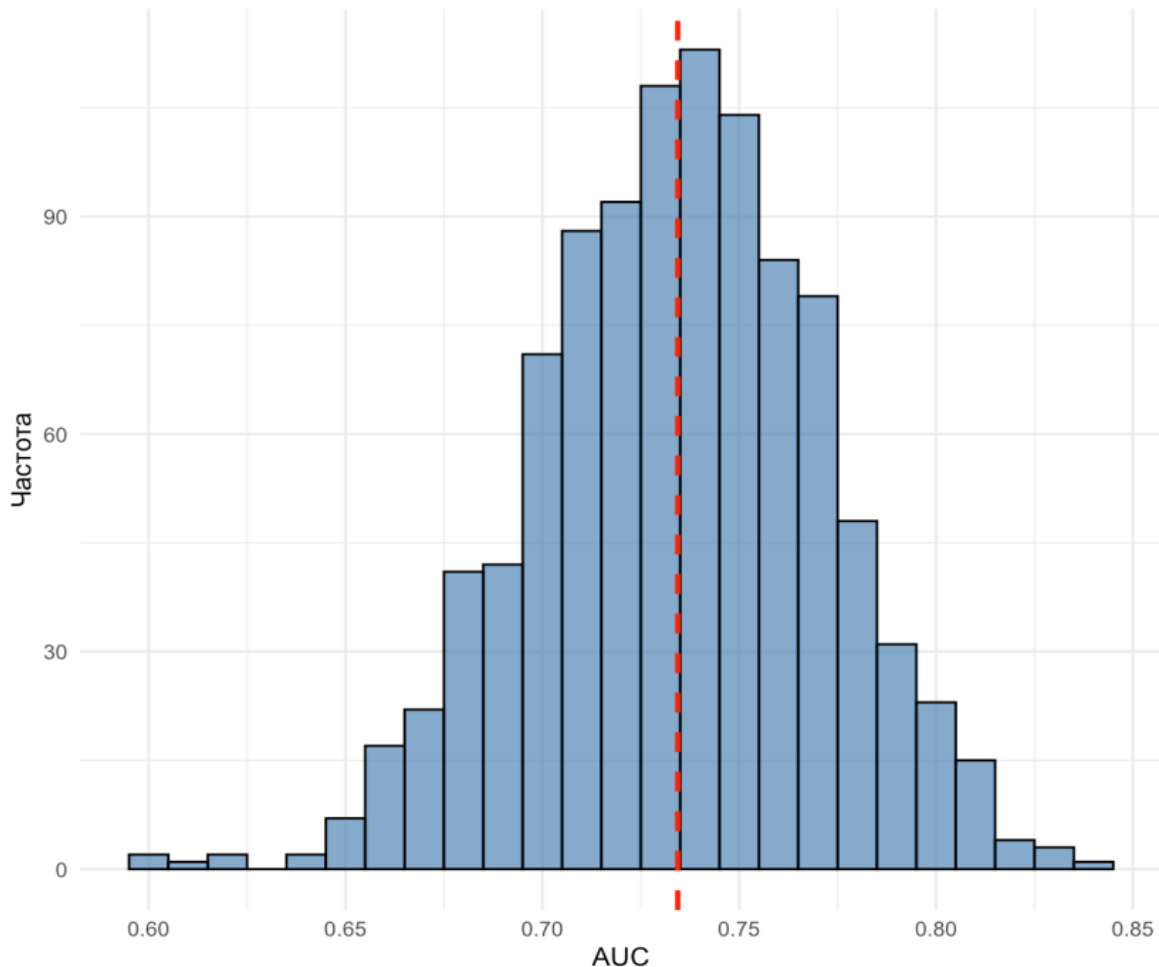


Рисунок 18 — Гистограмма распределения AUC ROC объединённой выборки по методу бутстрэп

Оценка калибровки модели

Калибровка отражает соответствие между предсказанной вероятностью и реальной частотой событий. На объединённой выборке построен график калибровки с тремя линиями (рисунок 19): идеальная калибровка (Ideal), наблюдаемая калибровка (Apparent) и скорректированная на смещение (Bias-corrected) после бутстрэп-коррекции. Скорректированная линия проходит близко к идеальной в диапазоне вероятностей 0,1–0,5. Наблюдаемая калибровка отклоняется минимально, в основном в области средних вероятностей (0,2–0,3).

Для количественной оценки рассчитаны средняя абсолютная ошибка, средняя квадратичная ошибка и 90-й процентиль абсолютной ошибки. В 90 % случаев отклонения предсказаний от реальных значений не превышают 0,013. По средней и квадратичной ошибкам предлагаемая шкала превосходит традиционные шкалы, включая PELD/MELD. Таким образом, модель хорошо откалибрована: предсказанные вероятности адекватно отражают риск 90-дневной летальности, что помогает избежать как занижения, так и завышения риска. Например, при предсказанной вероятности 30 % фактическая частота летальных исходов близка к этому значению.

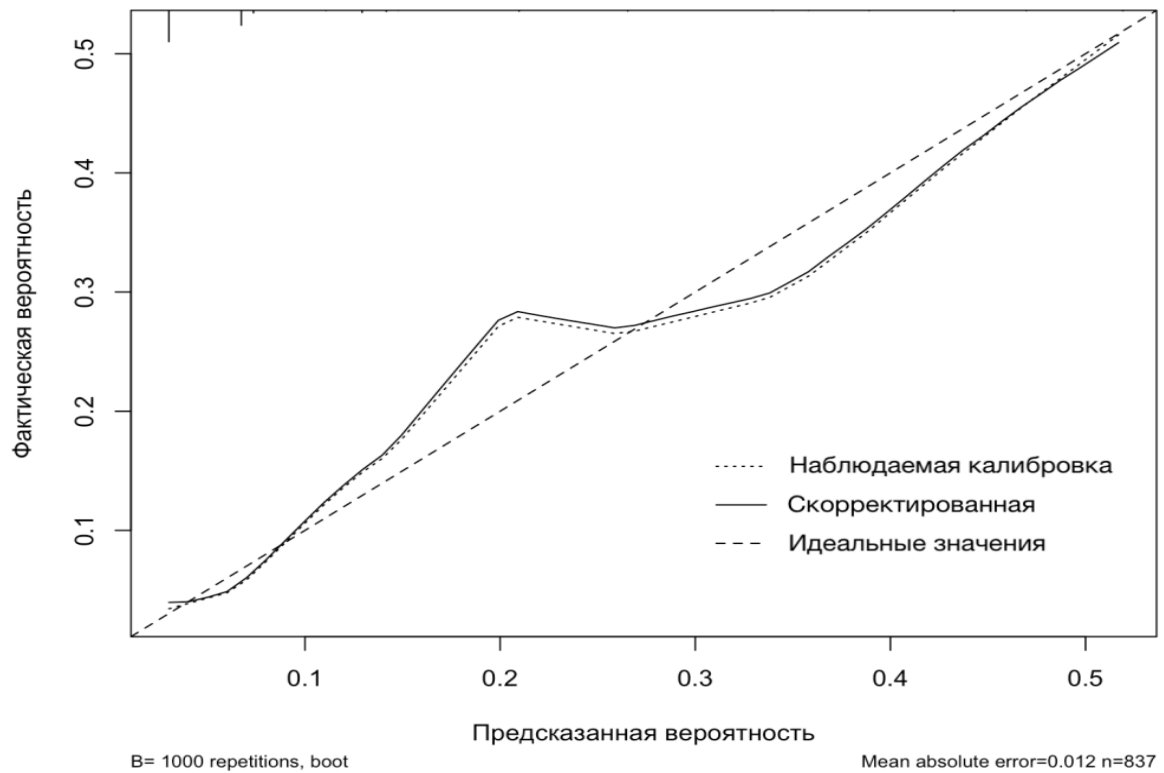


Рисунок 19 — График калибровки модели ПАЛИТРА

Анализ кривой принятия решений

Помимо статистической точности, для клинического применения важна практическая полезность прогноза. Анализ кривой принятия решений (Decision Curve Analysis, DCA) сравнивал модель ПАЛИТРА с PELD/MELD в диапазоне пороговых вероятностей высокого риска (рисунок 20).

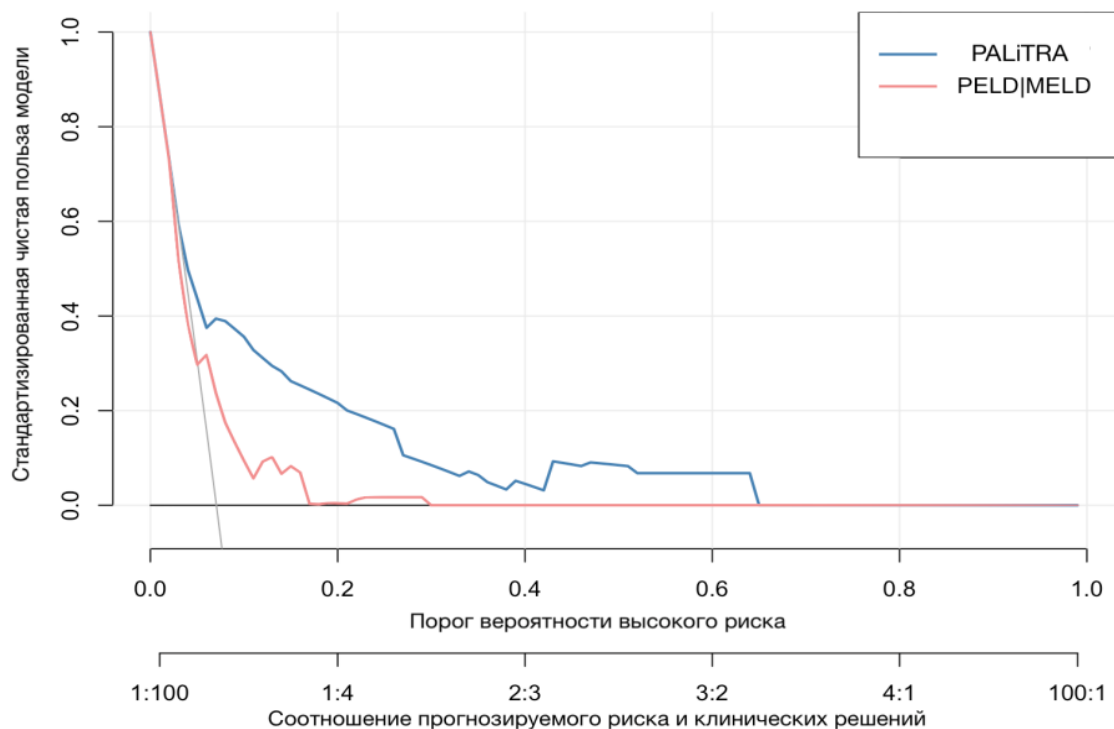


Рисунок 20 — График анализа кривой принятия решений для модели ПАЛИТРА

На низких порогах (0–0,2) модель ПАЛИТРА своевременно выявляет пациентов из группы повышенного риска и повышает чувствительность без избыточного роста ложноположительных результатов. На средних порогах (0,2–0,4) преимущество над PELD/MELD сохраняется. На высоких порогах ($> 0,4$) результативность снижается, однако в этой зоне пациенты с экстремальным риском обычно очевидны клинически, и роль модели становится второстепенной. Наибольшую клиническую пользу ПАЛИТРА демонстрирует в диапазоне 0,1–0,4 — именно здесь модель эффективно выделяет пациентов с высоким риском 90-дневной летальности при низкой инцидентности негативного исхода.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ В ПОДГРУППАХ ВЫСОКОГО РИСКА

Факторы риска, формализованные в шкале ПАЛИТРА, имеют не только прогностическое, но и практическое хирургическое содержание. За каждым из них стоит определённый набор технических решений, позволяющих улучшать результаты трансплантации даже у самой тяжёлой категории педиатрических реципиентов.

Принципы технически успешного выполнения трансплантации

Технический успех трансплантации печени опирается на четыре взаимосвязанных «столпа»: достаточный объём функциональной паренхимы, адекватный артериальный и портальный приток, качественный венозный отток и надёжная билиарная реконструкция. Эти принципы, сформулированные S.G. Lee, подчёркивают, что успех — не набор отдельных приёмов, а целостный подход к устойчивой функциональной состоятельности трансплантата.

Достаточный объём паренхимы оценивают прежде всего по отношению массы трансплантата к массе тела реципиента (GRWR). Согласно современным рекомендациям, GRWR не должен быть меньше 0,8 %. В анализируемой когорте среднее значение GRWR составило 3,36 (95 % ДИ 3,27–3,45), медиана — 3,4; среднее и медиана близки, что указывает на отсутствие выраженной асимметрии. Однако клинически значим не только абсолютный объём, но и функциональность паренхимы, зависящая от качества донорского органа и адекватности афферентного кровотока и венозного дренажа.

Адекватный приток требует контроля портальной перфузии: целевой объёмный кровоток — 90–250 мл/мин/100 г, давление в воротной вене не выше 15 мм рт. ст. При портальной гиперперфузии применяют лигирование селезёночной артерии или спленэктомию, при значимых портосистемных шунтах — их идентификацию и лигирование. Венозный отток максимизируют путём венопластики значимых дополнительных вен, а при трансплантации целой печени особое внимание уделяют состоятельности кавального анастомоза (рисунок 21). Билиарный анастомоз должен быть герметичным, проходимым, без натяжения и с адекватным кровоснабжением протока; при трансплантации фрагментов печени применяют эверсионный билио-билиарный анастомоз, гепатикоеюностомию на Ру-петле и широко используют наружно-внутреннее стентирование протоков.

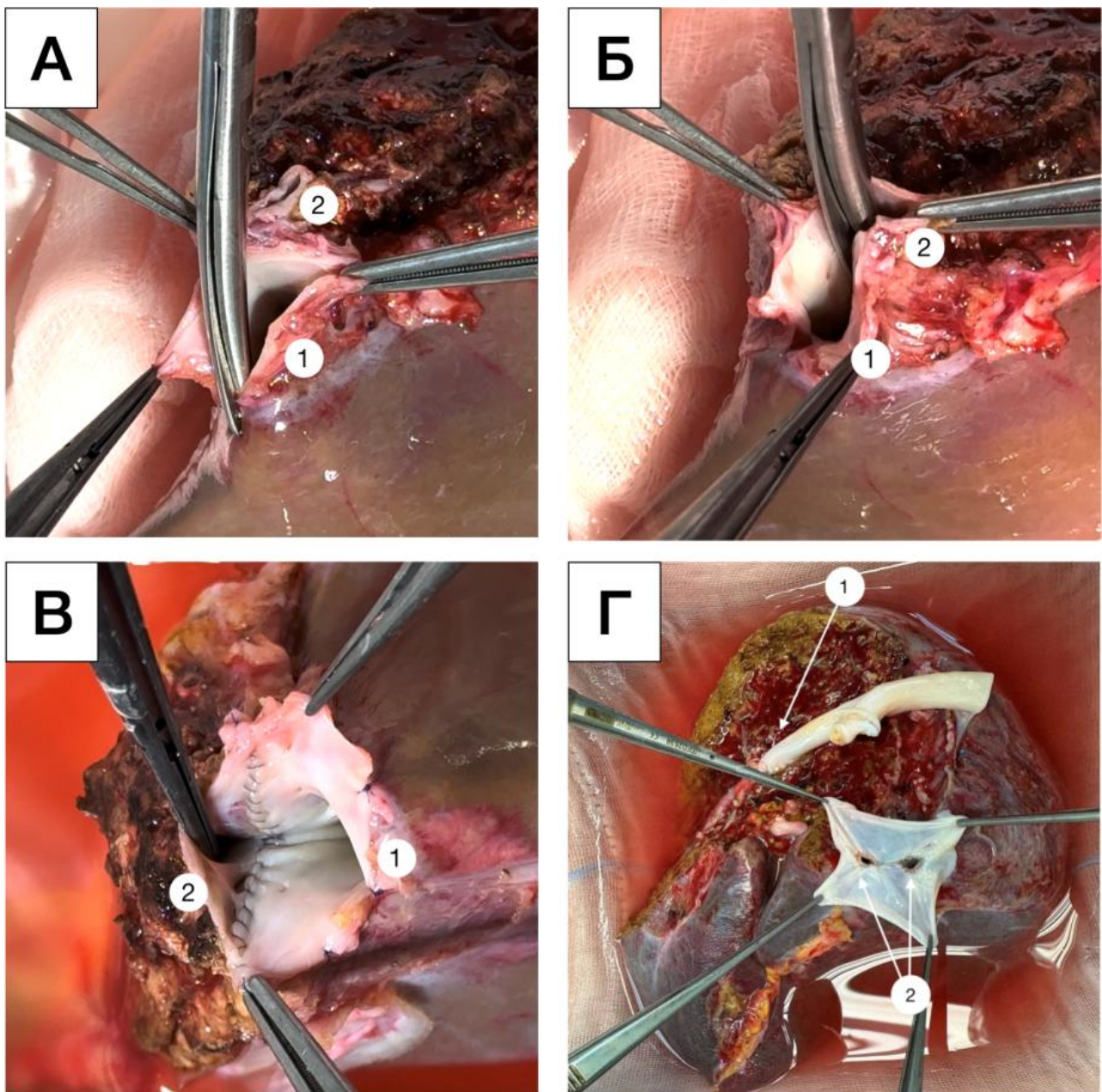


Рисунок 21 — Этапы венопластики на препаровочном столе: А, Б, В – максимизация венозного оттока при трансплантации левой доли печени (1 – левая печёночная вена, 2 – средняя печёночная вена); Г – венопластика значимых дополнительных вен сосудистыми аллогraftами на трансплантате правой доли печени (1 – пластика вены V сегмента сосудистым кондуитом из общей подвздошной артерии, 2 – пластика крупных нижних правых вен венозной заплатой)

Реципиенты с массой тела ≤ 6 кг

В объединённой выборке медиана массы тела составила 8,8 кг. Низкая масса тела (≤ 6 кг) оказалась значимым независимым предиктором. При этом стандартный графт левой латеральной секции нередко избыточен для младенцев: при отношении массы трансплантата к массе тела реципиента ≥ 4 % развивается риск развития синдрома большого трансплантата с риском компартмент-синдрома. Доля пациентов с $GRWR \geq 4$ % в когорте составила 33,0 % (95 % ДИ 29,5–36,6 %). На рисунке 22 представлено распределение пациентов по этому показателю.

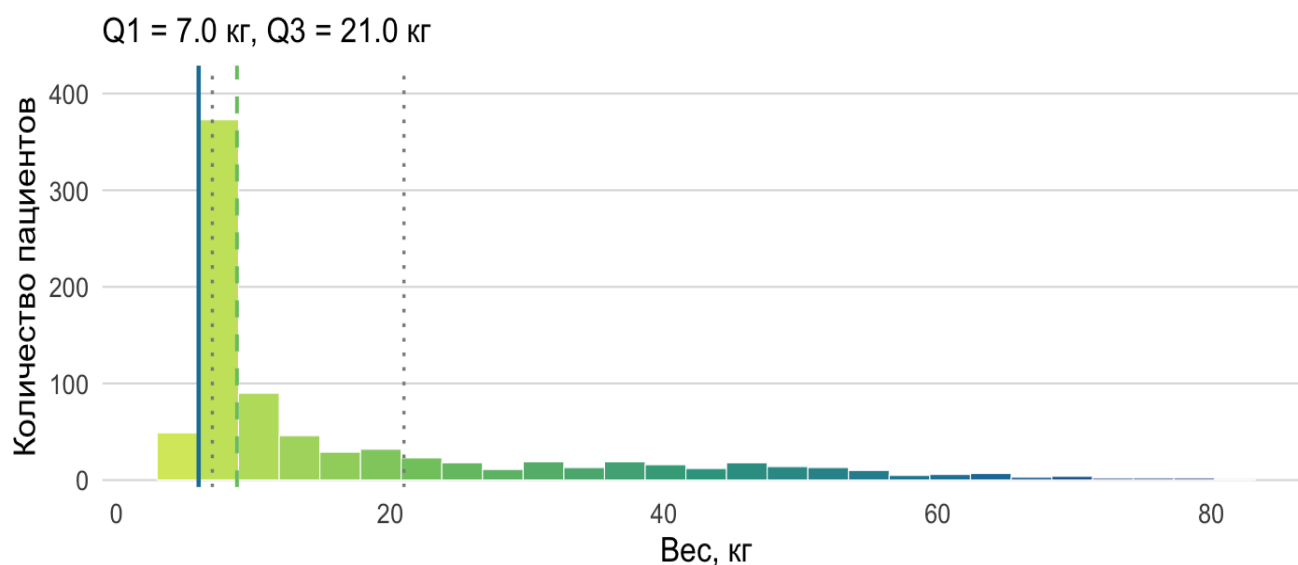


Рисунок 22 — Распределение веса пациентов в объединённой выборке (n = 837). Серый пунктир – линии Q1 и Q3, зелёный пунктир – медиана (8,8 кг), синяя линия – вес 6 кг

Для профилактики компартмент-синдрома у детей с массой тела ≤ 6 кг целесообразно этапное закрытие брюшной полости с использованием вакуум-ассистированной лапаростомы (рисунок 23). Показаниями служат расхождение толщины трансплантата и размера брюшной полости более чем на 2 см, а также нарушения вентиляции при пробном сведении апоневроза: плато-давление выше 18–20 см H_2O , пиковое давление выше 22–25 см H_2O , снижение дыхательного объёма более 10 % или необходимость РЕЕР выше 5–6 см H_2O . Внедрение данной стратегии сопровождалось ростом 90-дневной выживаемости в этой категории пациентов до 93 % в третьем периоде наблюдения.

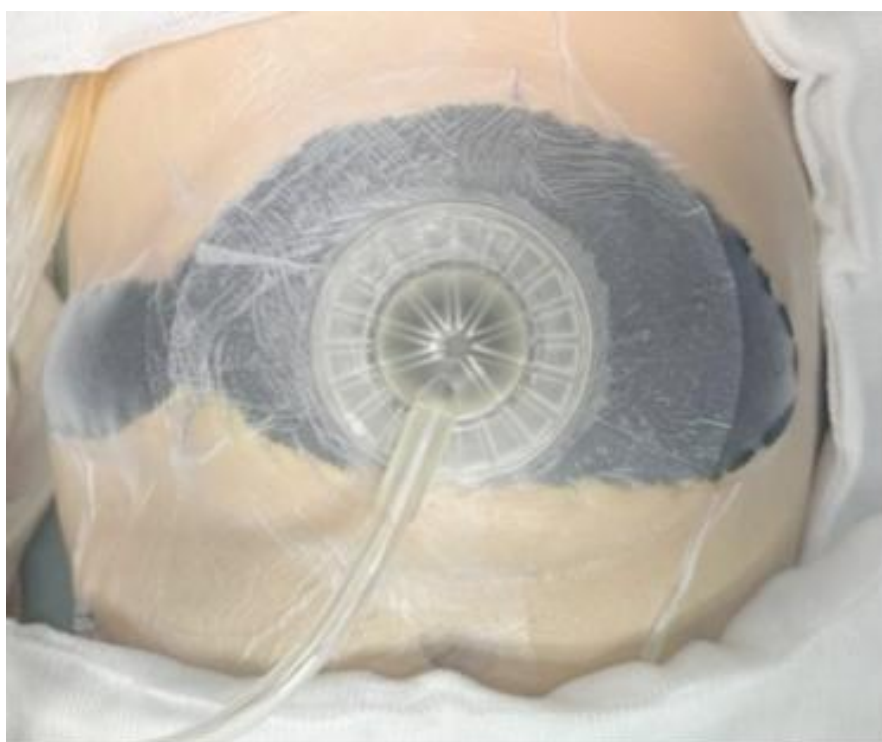


Рисунок 23 — Вакуум-ассистированная лапаростома, наложенная с целью профилактики синдрома большого трансплантата

Портальная реконструкция при гипоплазии воротной вены

Гипоплазия воротной вены встречается у большинства пациентов в возрасте до 1 года с билиарной атрезией. Всего пациентов с билиарной атрезией в объединённой выборке было 324 (38,7 %), из них младше 1 года — 244 (29,2 %). В подгруппе пациентов с билиарной атрезией младше 1 года общая частота осложнений со стороны воротной вены составила лишь 0,8 % (по одному случаю тромбоза и стеноза). На всю серию ($n = 837$) пришлось 13 осложнений (1,6 %), из которых тромбозы и стенозы развились в 7 (0,8 %) и 6 (0,7 %) случаях соответственно.

Основной техникой преодоления несоответствия диаметров стало продольное рассечение воротной вены реципиента до области конfluence верхней брыжеечной и селезёночной вен (сполатулирование); эта техника применена в 238 случаях (97,5 %). У четырёх пациентов (1,6 %) с критически выраженным несоответствием диаметров использована аутовенозная вставка, расширяющая просвет сосуда. В двух случаях (0,9 %) при сплит-трансплантации применена небольшая сосудистая вставка для адаптации диаметров. Варианты формирования таких анастомозов продемонстрированы на рисунке 24.

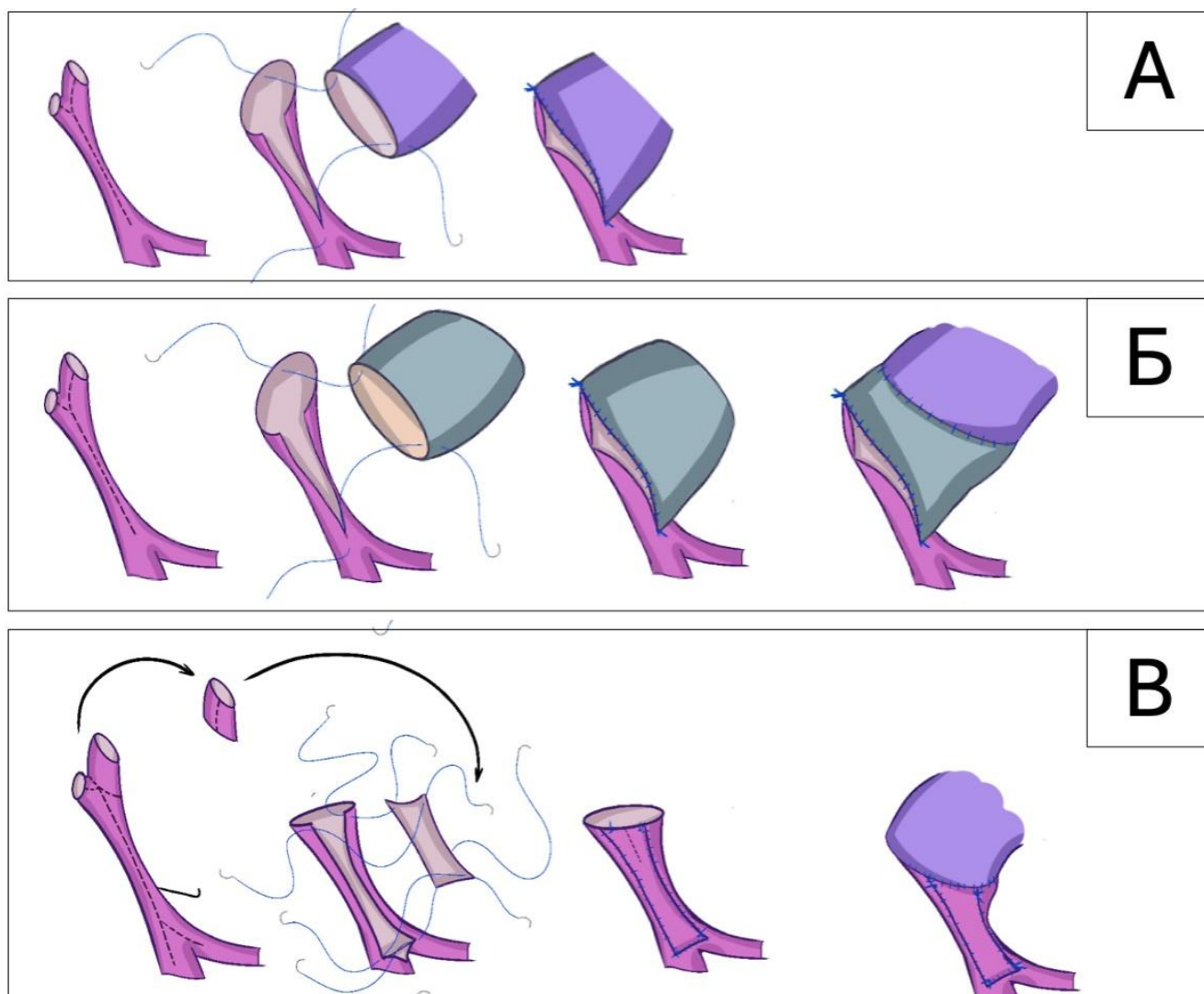


Рисунок 24 — Схема выполнения портальной реконструкции при гипоплазии воротной вены:

А – продольное рассечение воротной вены реципиента (сполатулирование) до конfluence верхней брыжеечной и селезёночной вен; **Б** – интерпозиция сосудистой вставки для адаптации диаметров; **В** – использование венозной «заплаты» для расширения диаметра вены

Сплит-/редуцированные трансплантаты

Сплит-трансплантация выполнена у 9 % пациентов обучающей выборки (63/701) и у 5,15 % валидационной выборки (7/136); суммарно в объединённой выборке — 70 реципиентов. Фактор сплит-трансплантации/редуцированного графта стал достоверным предиктором (ОШ = 5,63; 95 % ДИ 1,12–30,55; $p = 0,04$) и получил вес 0,9 балла в шкале ПАЛИТРА.

Важно подчеркнуть, что определяющим обстоятельством является не качество хирургии, а контекст применения сплит-опции: длительное пребывание в листе ожидания, острая декомпенсация цирроза, более низкое качество паренхимы посмертного донора и увеличенное время консервации. В объединённой выборке 90-дневная выживаемость при родственной трансплантации составила 94,2 %, при трансплантации целой печени — 92,4 %, в группе сплит-/редуцированных графтов — 81,3 %.

При этом 47,1 % реципиентов сплит-/редуцированных графтов (33/70) имели дополнительные факторы риска по шкале ПАЛИТРА: PELD > 23 — 27 (38,6 %), ретрансплантация — 9 (12,9 %), крайне тяжёлое состояние в ОРИТ — 5 (7,1 %), масса тела ≤ 6 кг — 3 (4,3 %); острой печёночной недостаточности в этой подгруппе не было.

Для сравнения типов сплит-/редуцированных трансплантатов проанализирована подгруппа из 26 детей: редуцированные графты — 5, полный сплит на анатомические правую и левую доли — 4, расширенная правая доля при классическом разделении — 17. Медиана возраста составила 156 мес. (МКР 54), 104 мес. (МКР 86) и 161 мес. (МКР 46) соответственно ($p = 0,166$), медиана массы тела — 40,5 кг (МКР 8,0), 28,0 кг (МКР 9,8) и 43,0 кг (МКР 17,0) ($p = 0,214$). При этом тяжесть состояния различалась достоверно: медианный PELD/MELD в группе редуцированных графтов был максимальным — 29 (МКР 11) против 16 (МКР 10) при полном сплите и 10 (МКР 17) при расширенной правой доле ($p = 0,020$). Доля пациентов с PELD > 23 также была наибольшей в группе редуцированных графтов — 80 %, при полном сплите — 25 %, при расширенной правой доле — 24 % ($p = 0,059$).

Для снижения рисков сплит-трансплантации применяется стандартизированный протокол селекции доноров. Кандидатура рассматривается при одновременном выполнении условий: возраст донора < 50 лет, ИМТ < 35 кг/м², отсутствие обширных операций на брюшной полости, не более двух вазопрессоров, натрий < 160 ммоль/л, АЛТ и АСТ < 2-кратной верхней границы нормы, однородная паренхима по УЗИ. Интраоперационно при принятии решения о сплит-трансплантации оценивают тургор и цвет печени: оптимальной считается мягкая упругая консистенция, отсутствие жёлтого следа при надавливании и заострённые края долей. В большинстве случаев (81 %, 17/21) использовано классическое разделение печени на левую латеральную секцию и расширенную правую долю.

Острая печёночная недостаточность

Острая печёночная недостаточность (ОПН) занимает особое место среди показаний к трансплантации. В объединённой выборке пациенты с ОПН составили 9 из 837 (1,1 %), острая декомпенсация хронической печёночной недостаточности — 24 (2,9 %). Сравнение групп между собой достоверных различий по выживаемости не выявило; равно как и сравнение вариантов трансплантации от посмертного или родственного донора. Эти пациенты характеризуются печёночной энцефалопатией, выраженной коагулопатией, метаболическими нарушениями, полиорганной дисфункцией и высоким риском инфекции. С точки зрения операции важны

отсутствие хронической портальной гипертензии, нестабильная гемодинамика и низкая толерантность к пережатию нижней полой вены.

Нейропротективная стратегия направлена на профилактику отёка головного мозга. Её ключевые элементы представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Применяемая нейропротективная стратегия при острой печеночной печеночной недостаточности

Мероприятие	Суть
Осмотическая терапия	Маннитол 1–1,5 г/кг каждые 4–6 ч; контроль осмолярности плазмы 310–320 ммоль/кг и натрия 145–155 ммоль/л
Положение тела	Головной конец приподнят не менее чем на 45°
Баланс жидкости	Поддержание отрицательного баланса
Седация	До уровня RASS –5 при тяжёлой энцефалопатии
Заместительная почечная терапия	ПВВГДФ при уровне аммиака ≥ 200 мкмоль/л для контроля гипераммониемии

Примечание. ПВВГДФ — продлённая вено-венозная гемодиализация

Единственным абсолютным противопоказанием к трансплантации у этой категории пациентов является необратимое поражение головного мозга, поэтому динамическая оценка состояния центральной нервной системы имеет решающее значение.

Хирургическая тактика при ОПН учитывает отсутствие хронической портальной гипертензии и низкую толерантность к пережатию нижней полой вены. Для минимизации кровопотери и поддержания гемодинамической стабильности применяют временный портокавальный шунт на начальных этапах гепатэктомии либо вено-венозный обход. В рамках настоящей работы разработан оригинальный способ проведения вено-венозного обхода, объединяющий вспомогательное кровообращение, возврат крови из операционной раны и одновременное проведение непрерывной заместительной почечной терапии в рамках единого перфузионного контура (патент РФ № 2 812 592 С9 от 30.01.2024).

Ретрансплантация печени

Ретрансплантация в представленной серии проведена у 3 % пациентов ($n = 21$). В многофакторной модели она ассоциирована с наивысшим отношением шансов — ОШ 8,63 (95 % ДИ 2,27–33,68; $p < 0,01$) — и получила в шкале ПАЛИТРА максимальный вес 2,3 балла. Все пациенты с ретрансплантацией оказались в группе высокого риска; медиана балла ПАЛИТРА в подгруппе повторных пересадок составила 3,02 [МКР 0,9; 2,3–3,88].

Высокий риск ретрансплантации определяется совокупностью немодифицируемых факторов: исходная тяжесть состояния, пребывание в ОРИТ, инфекция, коагулопатия, спаечный процесс, объём сосудистой реконструкции, кровопотеря и длительность операции (схема представлена на рисунке 25). Техническая стратегия направлена на минимизацию кровопотери и хирургической травмы: метикулёзный послойный доступ с применением аппаратов реинфузии, расширение доступа до двуподрёберного, проксимальный контроль печёочно-двенадцатиперстной связки en bloc, ангиоредукция и кавасберегающие подходы. Завершать операцию в ряде случаев целесообразно также с применением вакуум-ассистированной лапаростомии.

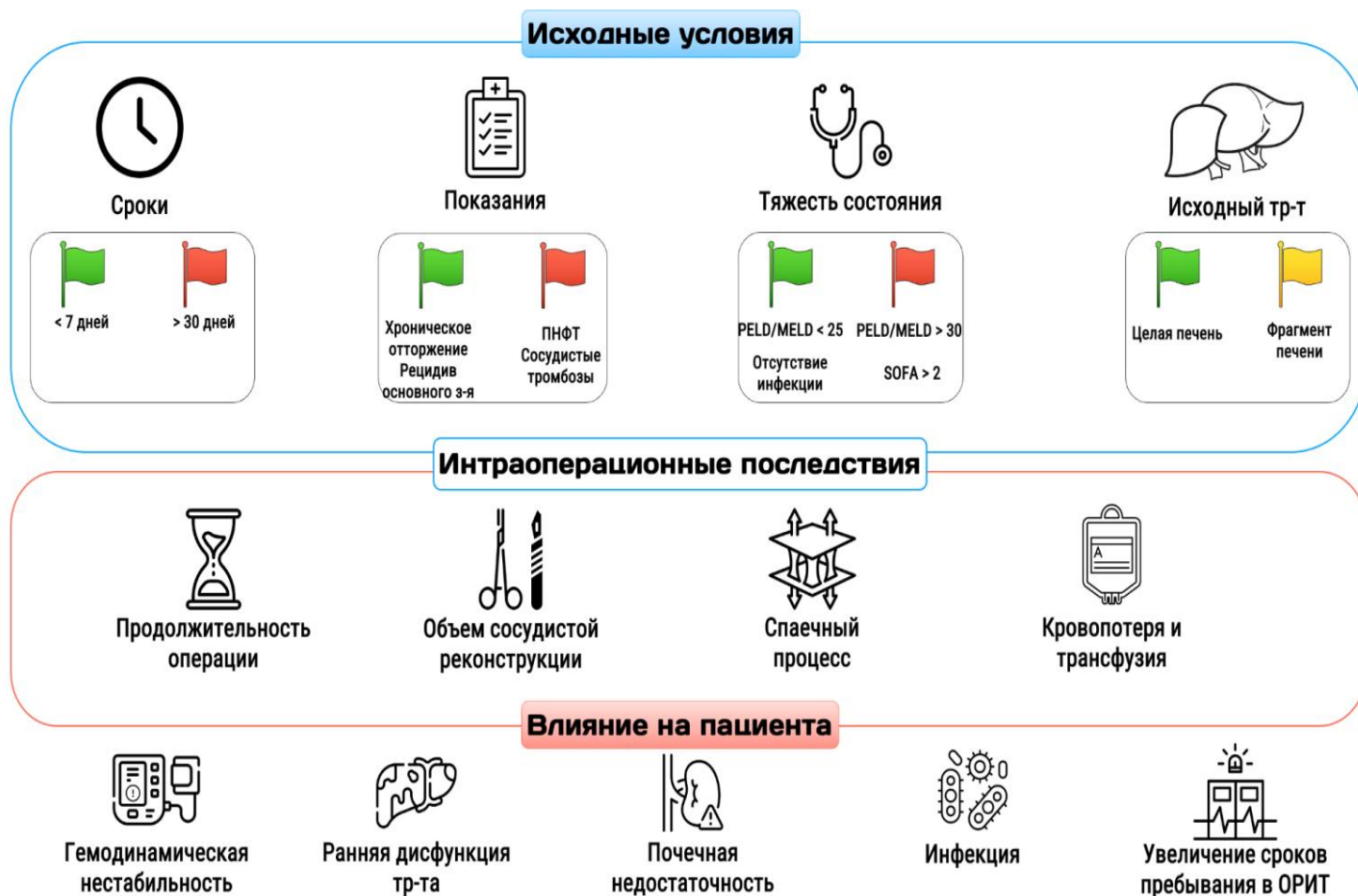


Рисунок 25 — Взаимосвязь наиболее значимых факторов риска повторной трансплантации печени (ПНФТ – первично нефункционирующий трансплантат, SOFA – Sequential Organ Failure Assessment)

Поскольку модифицируемыми факторами в данном случае остаются лишь параметры донорского органа, для ретрансплантации применяют повышенную селекцию трансплантатов: избегают прижизненного донора при сосудистых тромбозах, а также субоптимальных трансплантатов и сплит-графтов. В сложных случаях используют технологии динамической перфузии — гипотермическую оксигенированную перфузию, что позволяет в случае длительной гепатэктомии пролонгировать время консервации без увеличения рисков развития тяжелого реперфузионного синдрома.

Изложенный материал наглядно демонстрирует, что факторы риска, формализованные в шкале ПАЛИТРА, имеют важное практическое хирургическое содержание. Реципиенты с массой тела ≤ 6 кг, сплит-/редуцированные трансплантаты, острая печёночная недостаточность и ретрансплантация потребовали собственной хирургической логики. Последовательное применение этих решений позволяет удержать результаты трансплантации печени у детей в клинически приемлемых пределах даже в наиболее тяжёлых подгруппах.

Интерпретация ключевых предикторов

Шесть предикторов финальной модели можно клинически интерпретировать как отражающие тяжесть состояния (острая печёночная недостаточность — 1,4, статус ОРИТ — 1,3, PELD/MELD > 23 — 0,7), хирургическую сложность (ретрансплантация — 2,3, сплит-/редуцированный трансплантат — 0,9) и антропометрический риск (масса тела ≤ 6 кг — 0,7).

Ретрансплантация сохраняет наивысший вес (ОШ = 8,63; 95 % ДИ 2,27–33,68). Высокий риск определяется совокупностью немодифицируемых факторов: спаянный процесс, инфекция, коагулопатия, объём сосудистой реконструкции, кровопотеря и длительность операции. Риск, связанный со сплит-/редуцированным трансплантатом, обусловлен не самим методом, а клиническим контекстом использования таких органов у наиболее тяжёлых пациентов. При отсутствии иных неблагоприятных факторов 90-дневная выживаемость в подгруппе сплит-графтов сохраняется на уровне 94,6 %, что подтверждает: определяющим фактором исхода является исходное состояние реципиента, а не применяемая хирургическая техника.

Масса тела ≤ 6 кг отражает риск синдрома большого трансплантата и сосудистых осложнений. Внедрение протокола этапного закрытия брюшной полости с вакуум-ассистированной лапаростомией сопровождалось ростом 90-дневной выживаемости в этой категории — до 93,3 % в подгруппе детей с массой тела до 6 кг ($n = 77$) в заключительной тетраде всего периода наблюдения (рисунок 26).

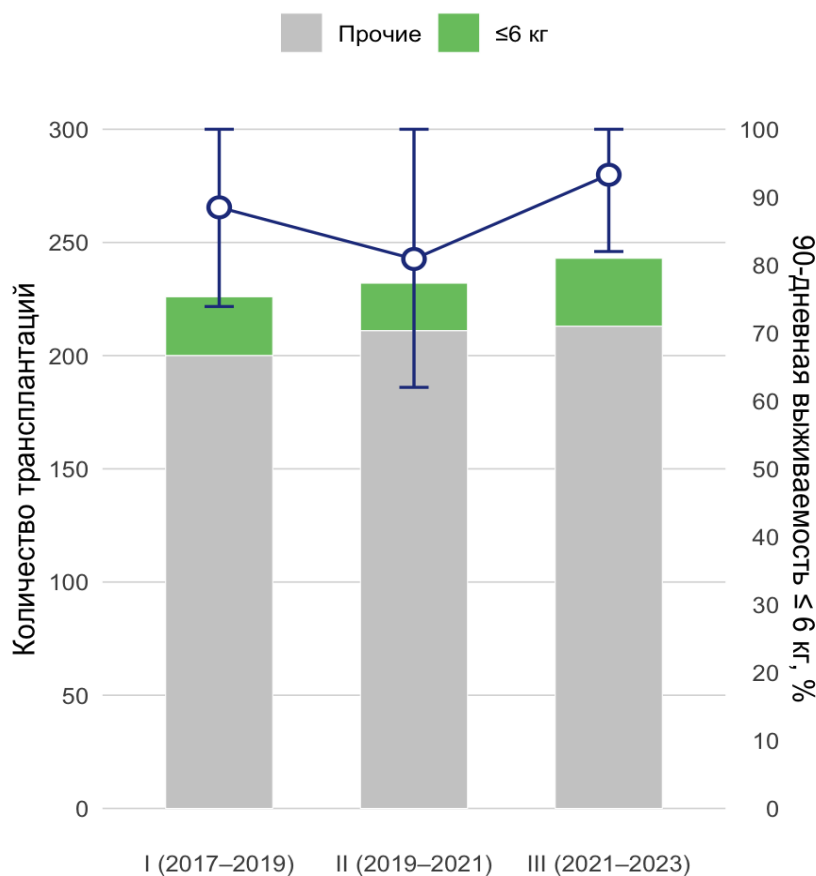


Рисунок 26 — Общее количество наблюдений (левая ось y) и число трансплантаций печени пациентам с весом ≤ 6 кг (зелёный цвет), разделённые на три периода (ось x). Синие точки – 90-дневная выживаемость пациентов с весом ≤ 6 кг в эти периоды (правая ось y)

Статус ОРИТ на момент операции включает в модель клиническую нестабильность, которая имеет мультимодальную природу и может быть обусловлена комбинацией потенциальных факторов, в том числе инфекции, продолжающееся ЖКК, потребность в ИВЛ, ВВГДФ и так далее. У пациентов с острой печёночной недостаточностью, получившей вес 1,4 балла, доказана эффективность оригинального способа вспомогательного кровообращения (патент RU 2 812 592 С9 от 30.01.2024), объединяющего в едином перфузионном контуре вено-венозный обход, аутоотрансфузию и непрерывную заместительную почечную терапию. Порог PELD/MELD > 23 , найденный методом сегментированной регрессии, следует рассматривать как отражение общей тяжести поражения печени к моменту трансплантации.

Клиническое применение модели

ПАЛИТРА переводит непрерывный риск в три клинически интерпретируемые группы, ассоциированные с ожидаемой 90-дневной выживаемостью: низкий риск — балл $< 0,8$ (≥ 95 %), умеренный — $0,8-1,6$ (≥ 85 %), высокий — $> 1,6$ (≥ 60 %). Первый порог (0,8) найден методом сегментированной регрессии, второй (1,6) установлен эмпирически, исходя из клинически различимого уровня риска. Модель стратифицирует не только 90-дневную, но и отдалённую выживаемость: в группе низкого риска 1-/3-/5-летние показатели составили 94,0 / 93,1 / 92,8 %, в группе умеренного — 85,3 / 82,6 / 82,6 %, в группе высокого — 67,7 / 65,7 / 65,7 %; различия достоверны ($p < 0,01$).

Таким образом, совокупный подход ПАЛИТРА позволяет рассматривать выбор донора и типа трансплантата как элемент интегрального профиля периоперационного риска конкретного ребёнка. Использование сплит-/редуцированных графтов от посмертных доноров увеличивает риск на 0,9 балла; при сочетании с другими неблагоприятными факторами суммарный балл может превышать порог безопасного прогноза. В таких случаях показан поиск альтернативного донорского ресурса — целой печени или трансплантата от живого донора. Трансплантат от живого родственного донора в унивариантном анализе ассоциировался с уменьшением вероятности неблагоприятного исхода на 44 %, что делает его предпочтительным вариантом у пациентов, уже набравших высокий балл по другим параметрам.

Разработанный клинико-хирургический алгоритм формирует три группы риска с соответствующей тактикой. Низкий риск позволяет вести ребёнка по протоколу ускоренного восстановления: допустимы все основные типы трансплантата, пребывание в ОРИТ не превышает 24 часов. При умеренном риске предпочтительны трансплантат от живого донора или целый орган от посмертного донора, расширенный мониторинг и низкий порог перехода к протоколу высокой интенсивности. Периоперационный этап в группе высокого риска включает максимальную компенсацию органной дисфункции, строгий контроль гликемии, электролитов, осмолярности и белков, расширенный лабораторно-клинический мониторинг, метикулярное инфузионное ведение, широкое применения визуализационных методов (МСКТ с в/в контрастированием) и низкий порог для ранних и повторных хирургических вмешательств. Предлагаемый алгоритм представлен на рисунке 27.

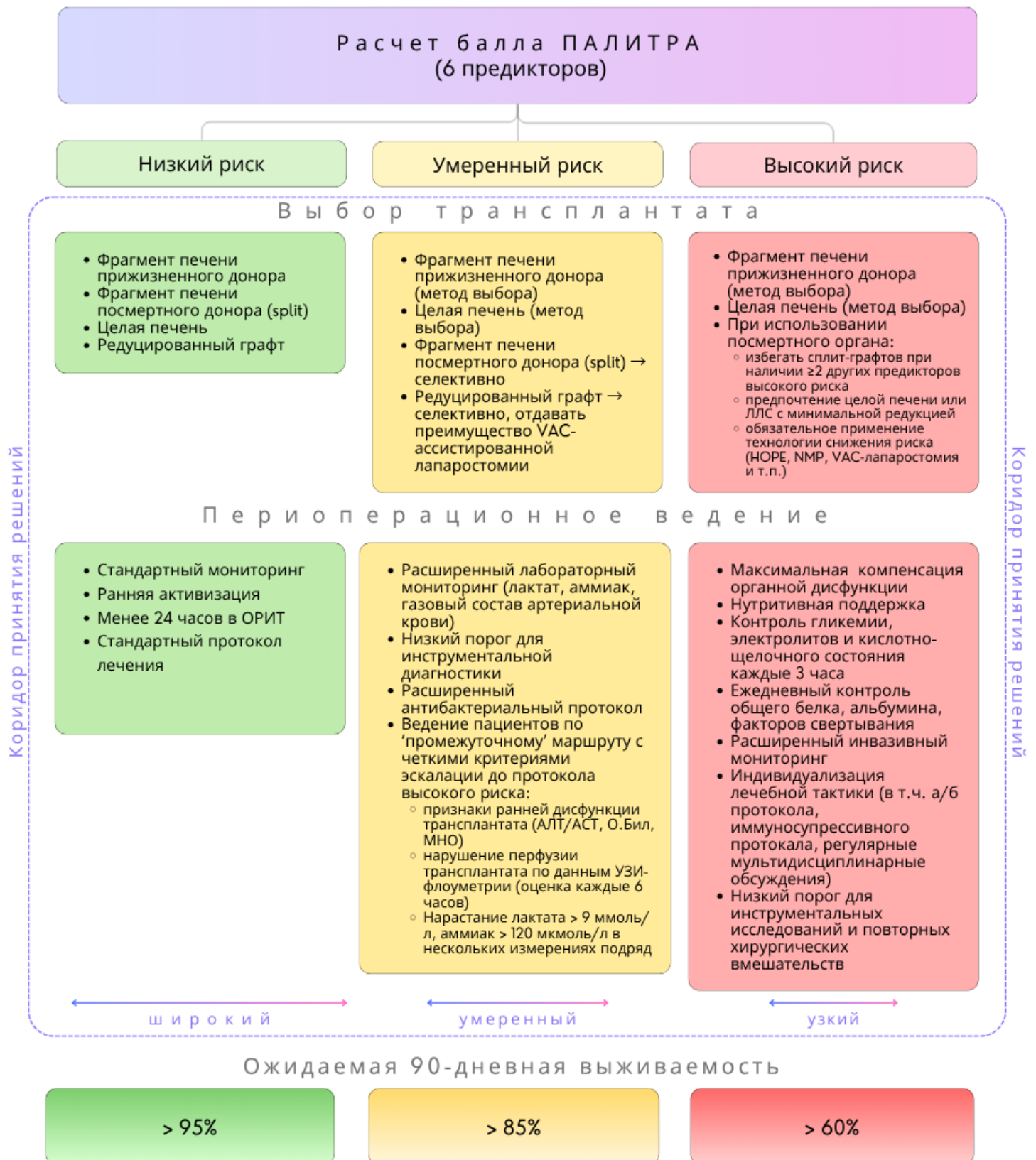


Рисунок 27 — Алгоритм принятия решений на основании стратификации риска по шкале ПАЛИТРА

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Педиатрическая трансплантация печени прошла путь от первых экспериментальных операций до признанного стандарта лечения терминальных заболеваний печени у детей. Сегодня сам факт выполнения вмешательств и их технический успех уже не могут служить конечной точкой эффективности трансплантационной программы. По мере роста числа операций, усложнения профиля реципиентов и расширения донорского пула на первый план выходит объективная и своевременная оценка индивидуального периоперационного риска в тот момент, когда клинические решения ещё способны влиять на исход.

Отправной точкой работы стало осмысление несоответствия между целями существующих шкал оценки тяжести состояния и реальной клинической потребностью в прогнозировании посттрансплантационных исходов. Шкалы PELD и MELD разрабатывались для приоритизации пациентов в листе ожидания, а не для оценки риска после трансплантации; они не учитывают хирургические характеристики вмешательства, тип донорского органа и специфические уязвимости детского реципиента. Мы показали, что их прогностическая точность в данной задаче лишь незначительно превышает уровень случайного распределения.

Это ограничение определило логику первого этапа — разработку модели, изначально ориентированной на прогноз посттрансплантационного исхода. Мы проанализировали репрезентативную одноцентровую когорту, охватившую почти 7 лет наблюдений и включавшую детей всех возрастных категорий. В качестве конечной точки выбрана 90-дневная выживаемость реципиента: именно в этот период проявляется совокупное влияние исходного состояния пациента, технической сложности операции, качества донорского органа и ресурсов интенсивной терапии. Поэтапный аналитический подход — от однофакторного скрининга к многофакторной регрессии с LASSO-регуляризацией — позволил выделить шесть независимых предикторов и перевести их в клинически интерпретируемую балльную шкалу ПАЛИТРА.

Трёхуровневая стратификация риска сформирована на основании статистически дифференцированных порогов. Выделенные группы — низкий, умеренный и высокий риск — характеризуются принципиально различными профилями ожидаемой выживаемости, как в раннем периоде, так и на отдалённых сроках. Принадлежность пациента к определённой категории риска формирует основу для выбора типа трансплантата и объёма периоперационного наблюдения.

Валидация остаётся ключевым этапом оценки состоятельности прогностической модели. Мы сформировали независимую временную когорту пациентов, оперированных после завершения этапа разработки модели. Внешняя временная валидация показала AUC ROC 0,736; кросс-валидация и бутстрэп-анализ подтвердили стабильность, а калибровочная кривая после бутстрэп-коррекции прошла вплотную к линии идеального соответствия. Это свидетельствует о том, что модель отражает устойчивые клинические закономерности и готова к практическому использованию. Вместе с тем проведённая валидация остаётся одноцентровой, что определяет главное направление дальнейших исследований.

Функциональная состоятельность трансплантата опирается на четыре принципа: достаточный объём жизнеспособной паренхимы, адекватный приток по воротной вене и печёночной артерии, эффективный венозный отток и надёжная билиарная реконструкция. У

детей эти условия реализуются в значительно более жёстких анатомо-физиологических рамках. У реципиентов с массой тела ≤ 6 кг внедрение протокола этапного закрытия брюшной полости с вакуум-ассистированной лапаростомией сопровождалось ростом 90-дневной выживаемости, хотя статистически значимых различий получено не было из-за ограниченного объёма подгруппы. Аналогичный подход к ретрансплантации и сплит-трансплантатам позволил нам разграничить вклад собственно хирургической техники и клинического контекста, в котором она применяется.

Таким образом, выполненное исследование позволило переосмыслить роль прогностической стратификации в педиатрической трансплантации печени. Интеграция количественной оценки индивидуального риска по шкале ПАЛИТРА с целенаправленной модификацией хирургической тактики создаёт основу для персонализированного и воспроизводимого подхода к помощи детям с терминальными заболеваниями печени.

ВЫВОДЫ

1. Шкалы оценки тяжести печеночной недостаточности PELD и MELD не обладают достаточной прогностической способностью для эффективной дооперационной оценки риска ранней летальности после педиатрической трансплантации печени: значение AUC ROC для этих шкал составила 0,655 и 0,543, то есть ниже клинической применимости.

2. Независимыми достоверными дооперационными предикторами 90-дневной летальности у детей-реципиентов трансплантата печени являются ретрансплантация печени, сплит- или редуцированный трансплантат, нахождение реципиента в отделении реанимации и интенсивной терапии на момент трансплантации (статус ОРИТ), острая печёночная недостаточность как показание к операции, масса тела реципиента ≤ 6 кг и балл PELD или MELD > 23 ; все шесть предикторов вошли в окончательную многофакторную прогностическую шкалу.

3. Разработана балльная шкала ПАЛИТРА (Педиатрическая Атрибутивная Лабораторно-Инструментальная Трансплантационная Риск-Аналитика) для дооперационной стратификации риска 90-дневной летальности при трансплантации печени у детей с пороговыми значениями для группы низкого риска $< 0,8$ баллов, умеренного риска диапазон 0,8 — 1,6 баллов и высокий риск — более 1,6 баллов; весовые коэффициентами предикторов составили для ретрансплантации — 2,3 балла; для острой печёночной недостаточности — 1,3 балла; статус ОРИТ — 1,3 балла; сплит- или редуцированный трансплантат — 0,9 балла; масса тела ≤ 6 кг — 0,7 балла; балл по PELD или MELD > 23 — 0,7 балла.

4. Подтверждена надёжность и воспроизводимость шкалы ПАЛИТРА при внешней временной валидации на независимой когорте пациентов (AUC ROC 0,736); в ходе комплексной внутренней валидации (кросс-валидация, бутстрэп-анализ и калибровочный тест) доказана стабильность модели с общей точностью прогнозирования 86%.

5. Предиктивная эффективность шкалы ПАЛИТРА при прогнозировании 90-дневной летальности достоверно превосходит шкалы PELD и MELD: AUC ROC в обучающей и валидирующей выборке составила соответственно 0,735 и 0,736 против 0,655 и 0,543; $p < 0.01$ в обоих случаях.

6. Одно-, трех- и пятилетняя выживаемость после трансплантации печени у педиатрических реципиентов, стратифицированных на основании шкалы ПАЛИТРА, составила для пациентов низкого риска: 94,0 %, 93,1 % и 92,8 % соответственно; для пациентов умеренного риска 85,3 %, 82,6 % и 82,6 % и в группе высокого риска 67,7 %, 65,7 % и 65,7 % соответственно; различия между группами статистически значимы ($p < 0,01$).

7. Доказана эффективность следующих хирургических подходов у пациентов с факторами высокого периоперационного риска, идентифицированными в структуре шкалы ПАЛИТРА: у реципиентов с массой тела 6 и менее кг рутинное применение этапного закрытия брюшной полости с вакуум-ассистированной лапаростомой обеспечило 93% 90-дневную выживаемость; у пациентов до 1 года с гипоплазией воротной вены выполнение модификации портальной реконструкции позволяет снизить частоту сосудистых осложнений до 0,8 %; при трансплантации сплит- или редуцированных графтов установлено, что

определяющим фактором исхода является исходное состояние реципиента, а не применяемая хирургическая техника; у пациентов с острой печёночной недостаточностью доказана эффективность оригинального способа вспомогательного кровообращения, объединяющего в едином перфузионном контуре вено-венозный обход, аутотрансфузию и непрерывную заместительную почечную терапию.

8. Клинико-хирургический алгоритм выбора хирургической тактики, типа трансплантата и протоколов периоперационного ведения на основе оценки риска по шкале ПАЛИТРА предусматривает при низком риске (прогнозируемая 90-дневная выживаемость $\geq 95\%$) использование любого типа трансплантата и протокола ускоренного восстановления с пребыванием в ОРИТ до 24 часов; при умеренном риске (выживаемость $\geq 85\%$) предпочтительны трансплантат от живого донора или целый орган от посмертного донора, режим расширенного мониторинга и ультразвуковая флоуметрия каждые 3–4 часа; в группе высокого риска (выживаемость $\geq 60\%$) показаны максимально интенсивное периоперационное ведение, низкий порог для инвазивных вмешательств, длительное пребывание в ОРИТ и приоритетное использование трансплантата от живого донора или целого органа от посмертного донора.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У реципиентов трансплантата печени с массой тела до 6 кг при расхождении передне-заднего размера трансплантата и брюшной полости реципиента по данным компьютерной томографии рекомендуется применять этапное закрытие брюшной полости с использованием вакуум-ассистированной лапаростомы. Показаниями к наложению вакуум-ассистированной лапаростомы в ходе пробного сведения апоневроза служат: плато давления (P_{plat}) более 18–20 см H_2O , пиковое давление (P_{peak}) более 22–25 см H_2O , снижение дыхательного объёма более 10% при фиксированных настройках вентилятора, необходимость РЕЕР более 5–6 см H_2O для поддержания целевой сатурации. Применение данной тактики обеспечило 90-дневную выживаемость 93,3% в подгруппе детей с массой тела до 6 кг ($n=77$) в третьем периоде наблюдения. Вакуумную лапаростомию следует также применять при завершении ретрансплантации с неубедительным гемостазом и при использовании сплит-/редуцированного трансплантата у пациентов умеренного риска по разработанной шкале

2. При трансплантации печени детям с гипоплазией воротной вены необходимо выполнять продольное рассечение (спатуляцию) воротной вены реципиента до конfluence верхней брыжеечной и селезёночной вен — данная техника применима в 97,5% случаев. При критическом несоответствии диаметров (менее 2% наблюдений) следует прибегать к аутовенозной заплате по методике по Ikegami или pull-out технике по Kasahara; при сплит-трансплантации — к сосудистой вставке для адаптации просвета. Систематическое применение указанных техник в представленной серии обеспечило частоту сосудистых осложнений со стороны воротной вены 0,8%

3. При трансплантации печени в условиях острой печёночной недостаточности рекомендуется на начальных этапах гепатэктомии формировать временный портокавальный шунт для минимизации кровопотери, стабилизации гемодинамики и профилактики внутричерепной гипертензии при кавасберегающей методике. В случаях нестабильной гемодинамики с необходимостью выполнения кавазамещающей гепатэктомии следует применять оригинальный способ вспомогательного кровообращения (патент RU 2 812 592 С9, опубл. 30.01.2024, правообладатель — ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России): единый перфузионный контур, объединяющий вено-венозный обход, аутоотрансфузию из операционной раны и непрерывную вено-венозную гемодиализацию (ПВВГДФ). Данная методика одновременно обеспечивает гемодинамическую стабильность в беспечёночном периоде и контроль гипергаммиемии. При уровне аммиака выше 200 мкмоль/л следует незамедлительно инициировать ПВВГДФ вне зависимости от наличия почечной дисфункции.

4. При ведении пациентов с острой печёночной недостаточностью и печёночной энцефалопатией II степени и выше необходимо обеспечить комплекс нейропротективных мероприятий до трансплантации: перевод на искусственную вентиляцию лёгких при энцефалопатии III–IV степени; внутривенное введение маннитола 1–1,5 г/кг за 15–20 минут каждые 4–6 часов с поддержанием осмолярности плазмы 310–320 ммоль/кг и натрия 145–155 ммоль/л; возвышенное положение головного конца (не менее 45°); медикаментозная седация. Наличие отека головного мозга с признаками вклинения в большое затылочное отверстие следует расценивать как абсолютное противопоказание к трансплантации. В качестве источника трансплантата при острой печёночной недостаточности можно

рассматривать как прижизненное донорство так и трансплантаты полученные от посмертного донора, в зависимости от того, какой вариант трансплантации обеспечит наименьшие сроки от принятия решения до проведения трансплантационного вмешательства; при отсутствии родственного донора допустимо применение маргинальных органов с обязательной машинной перфузией (НОРЕ или NMP) для подтверждения жизнеспособности.

5. При планировании сплит-трансплантации или пересадки редуцированного графта целесообразно применять стандартизованный протокол отбора донора, включающий следующие критерии: возраст менее 50 лет, индекс массы тела менее 35 кг/м², применение не более 2 вазопрессоров, концентрация натрия сыворотки менее 160 ммоль/л, активность АЛТ и АСТ менее двух верхних границ нормы, однородная паренхима без выраженного стеатоза по данным ультразвукового исследования. Окончательное решение об использовании сплит-/редуцированного трансплантата следует принимать интраоперационно при наличии не менее двух из трёх признаков: мягкая и упругая консистенция печени, отсутствие жёлтого следа при надавливании, заострённый край. При сочетании сплит-/редуцированного трансплантата (балл ПАЛИТРА +0,9) с дополнительными факторами риска рекомендуется применять технологии машинной перфузии (НОРЕ, NMP). Сочетания ретрансплантации и сплит-/редуцированного трансплантата следует избегать; однако при вынужденном её использовании машинная перфузия потенциально может улучшить качество трансплантата.

6. При повторной трансплантации печени у детей, которая автоматически относит пациента к группе высокого риска по шкале ПАЛИТРА (балл 2,3; ОШ=8,63; 95% ДИ 2,27–33,68), рекомендовано соблюдать следующую хирургическую стратегию: подключение аппарата реинфузии крови с первого этапа доступа в брюшную полость; тщательный послойный висцеролиз с расширением доступа до двуподреберного с верхнесрединным разрезом при выраженном спаечном процессе; применение современных ретракторов обеспечивающих хорошую экспозицию; проксимальный контроль печёочно-двенадцатиперстной связки en bloc до начала мобилизации нижней полой вены. При развитии олигурии в сочетании с рефрактерным метаболическим ацидозом и стойкой гиперлактатемией выше 10 ммоль/л следует незамедлительно инициировать заместительную почечную терапию (ПВВГДФ). Операцию рекомендуется завершать наложением VАС-лапаростомы в случае признаков неуверенного гемостаза или высокого риска перфорации полых органов.

7. После реваскуляризации трансплантата рекомендуется в обязательном порядке выполнять интраоперационную доплерофлоуметрию и измерение объёмного для подтверждения адекватного портального кровотока (нормальные значения — 90–250 мл/мин/100 г паренхимы) и исключения нарушений афферентного и эфферентного кровообращения. В первые дни раннего послеоперационного периода у пациентов умеренного риска следует проводить ультразвуковую флоуметрию не реже одного раза каждые 6 часов; у пациентов высокого риска — не реже одного раза каждые 3 часа с одновременным контролем лактата, газового состава артериальной крови и, опционально, определять уровень аммиака. Кавасберегающие подходы при гепатэктомии предпочтительны как снижающие риск почечной дисфункции в послеоперационном периоде.

8. Для стратификации периоперационного риска у всех педиатрических реципиентов трансплантата печени в возрасте от 0 до 18 лет рекомендуется рассчитывать балл шкалы ПАЛИТРА на дооперационном этапе — при принятии решения о включении пациента в лист ожидания и выборе типа трансплантата. Балл рассчитывается суммированием весовых коэффициентов шести дооперационных предикторов, доступных в рутинной клинической практике: ретрансплантация печени (+2,3 балла), острая печёночная недостаточность как показание к операции (+1,3 балла), крайне тяжёлое состояние (ОРИТ) на момент трансплантации (+1,3 балла), планируемый сплит-/редуцированный трансплантат (+0,9 балла), масса тела реципиента не более 6 кг (+0,7 балла), балл PELD/MELD выше 23 (+0,7 балла). Балл ниже 0,8 соответствует низкому риску (ожидаемая 90-дневная выживаемость $\geq 95\%$), $0,8 \leq \text{балл} \leq 1,6$ — умеренному ($\geq 85\%$), выше 1,6 — высокому ($\geq 60\%$).

9. Объём и интенсивность периоперационного ведения следует дифференцировать в соответствии с группой риска по шкале разработанной шкале. При низком риске применяется стратегия ускоренного восстановления: ранняя активизация в течение 6–8 часов после операции, пребывание в ОРИТ менее 24 часов при стабильных гемодинамике и газообмене. При умеренном риске необходим расширенный лабораторный мониторинг (лактат, аммиак, газовый состав артериальной крови) и расширенный антибактериальный протокол; переход на протокол высокой интенсивности обязателен при любом из следующих критериев: нарастание трансаминаз, МНО или билирубина; нарушения перфузии трансплантата; метаболические расстройства; гипераммониемия; диурез менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 часов и более. При высоком риске с первых часов послеоперационного периода необходима максимальная компенсация органной дисфункции: агрессивное инфузионно-инотропное ведение, строгий контроль гликемии, усиленная нутритивная поддержка, расширенный инвазивный мониторинг, регулярная мультидисциплинарная переоценка состояния пациента и низкий порог для ранних повторных хирургических вмешательств.

10. Разработанную шкалу рекомендуется включать в образовательный процесс кафедр трансплантологии медицинских вузов (в том числе кафедры трансплантологии и искусственных органов Сеченовского Университета) в качестве структурированного инструмента принятия клинических решений при подготовке клинических ординаторов, аспирантов и специалистов в рамках программ непрерывного медицинского образования. В практике трансплантационных центров целесообразно применять разработанную шкалу как инструмент бенчмаркинга — для объективного межцентрового сравнения результатов с учётом особенностей и риск-категории оперируемых пациентов.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Готье С.В., Монахов А.Р., Галлямов Э.А. [и др.] Лапароскопическая левосторонняя латеральная секторэктомия у прижизненного донора / Готье С.В., Монахов А.Р., Галлямов Э.А. [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 43–55. – DOI: 10.15825/1995-1191-2016-4-43-55.
2. Курабекова Р.М., Шевченко О.П., Цирульникова О.М. [и др.] Монахов А.Р. Уровень трансформирующего фактора роста бета-1 связан с тяжестью врожденных заболеваний печени у детей раннего возраста / Курабекова Р.М., Шевченко О.П., Цирульникова О.М. [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 16–21. – DOI: 10.15825/1995-1191-2016-3-16-21.
3. Джанбеков Т.А., Монахов А.Р., Цирульникова О.М. [и др.] Ургентная трансплантация доли печени от АВ0-несовместимого донора пациентке с исходно высоким титром антигрупповых антител и предшествующим хирургическим вмешательством // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 34–40. – DOI: 10.15825/1995-1191-2017-4-34-40.
4. Готье С.В., Константинов В.К., Хизроев Х.М. [и др.] Монахов А.Р. Исследование качества жизни родственных доноров фрагмента печени в отдаленном послеоперационном периоде / Готье С.В., Константинов В.К., Хизроев Х.М. [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 6–9. – DOI: 10.15825/1995-1191-2017-1-6-9.
5. Монахов А.Р., Миронков Б.Л., Джанбеков Т.А. [и др.] Коррекция внепеченочной портальной гипертензии у ребенка в отдаленные сроки после трансплантации печени / Монахов А.Р., Миронков Б.Л., Джанбеков Т.А. [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 47–51. – DOI: 10.15825/1995-1191-2017-1-47-51.
6. Готье С.В., Монахов А.Р., Галлямов Э.А. [и др.] Лапароскопический забор фрагментов печени от живого родственного донора для трансплантации детям / Готье С.В., Монахов А.Р., Галлямов Э.А. [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, № 1. – С. 13–18. – DOI: 10.16931/1995-5464.2018-1-13-18.
7. Gautier S., Monakhov A., Gallyamov E. [и др.] Laparoscopic left lateral section procurement in living liver donors: A single center propensity score-matched study // Clinical Transplantation. – 2018. – Vol. 32, No. 9. – P. e13374. – DOI: 10.1111/ctr.13374. – PMID: 30080281.
8. Gautier S., Monakhov A., Miloserdov I. [и др.] Simultaneous laparoscopic left lateral sectionectomy and nephrectomy in the same living donor: The first case report // American Journal of Transplantation. – 2019. – Vol. 19, No. 6. – P. 1847–1851. – DOI: 10.1111/ajt.15318. – PMID: 30768839.
9. Tschuor C., Ferrarese A., Kuemmerli C. [и др.], Monakhov A. Allocation of liver grafts worldwide – Is there a best system? // Journal of Hepatology. – 2019. – Vol. 71, No. 4. – P. 707–718. – DOI: 10.1016/j.jhep.2019.05.025. – PMID: 31199941.
10. Gautier S., Monakhov A., Tsiurlikova O. [и др.] Deceased vs living donor grafts for pediatric simultaneous liver-kidney transplantation: A single-center experience // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2020. – Vol. 34, No. 6. – P. e23219. – DOI: 10.1002/jcla.23219. – PMID: 31967359.
11. Монахов А.Р., Миронков Б.Л., Восканов М.А. [и др.] Лечение стриктур билиодигестивного анастомоза после трансплантации левого латерального сектора печени / Монахов А.Р., Миронков Б.Л., Восканов М.А. [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 18–25. – DOI: 10.15825/1995-1191-2020-3-18-25.

12. Готье С.В., Монахов А.Р., Цирульникова О.М. [и др.] Результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке: опыт одного центра / Готье С.В., Монахов А.Р., Цирульникова О.М. [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 67–76. – DOI: 10.16931/1995-5464.2020267-76.
13. Строков А.Г., Поз Я.Л., Монахов А.Р. [и др.] Эффективность альбуминового диализа в качестве моста к трансплантации у детей с терминальными заболеваниями печени / Строков А.Г., Поз Я.Л., Монахов А.Р. [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 36–42. – DOI: 10.15825/1995-1191-2020-3-36-42.
14. Готье С.В., Восканов М.А., Монахов А.Р. [и др.] Роль эндоваскулярных и эндобилиарных методов в лечении осложнений после трансплантации печени / Готье С.В., Восканов М.А., Монахов А.Р. [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 140–148. – DOI: 10.15825/1995-1191-2020-4-140-148.
15. Rotellar F., Ciria R., Wakabayashi G. [и др.], Monakhov A.R. World Survey on Minimally Invasive Donor Hepatectomy: A Global Snapshot of Current Practices in 2370 Cases // *Transplantation*. – 2021. – Vol. 106, Issue 1. – P. 96–105. – DOI: 10.1097/tp.0000000000003680. – PMID: 34016892.
16. Gautier S., Monakhov A., Tsiurlikova O. [и др.] Time is of the essence: A single-center experience of hepatic arterial supply impairment management in pediatric liver transplant recipients // *Pediatric Transplantation*. – 2021. – Vol. 25, No. 3. – P. e13934. – DOI: 10.1111/petr.13934. – PMID: 33314615.
17. Monakhov A., Gautier S., Tsiurlikova O. [и др.] Living donor left lateral sectionectomy: Should the procedure still be performed open? // *Journal of Liver Transplantation*. – 2021. – Vol. 1. – P. 100001. – DOI: 10.1016/j.liver.2020.100001.
18. Сыркина А.В., Пашкова И.Е., Монахов А.Р. [и др.] Особенности нервно-психического развития детей с билиарной атрезией после трансплантации печени / Сыркина А.В., Пашкова И.Е., Монахов А.Р. [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 66–72. – DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-66-72.
19. Зайцев О.В., Монахов А.Р., Зубенко С.И. [и др.] Опыт трансплантации печени в ГБУ РО «Областная клиническая больница» / Зайцев О.В., Монахов А.Р., Зубенко С.И. [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2022. – Т. 203, № 7. – С. 145–150. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-145-150.
20. Зубенко С.И., Монахов А.Р., Болдырев М.А. [и др.] Факторы риска при трансплантации печени от посмертного донора: опыт одного центра / Зубенко С.И., Монахов А.Р., Болдырев М.А. [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 7–14. – DOI: 10.15825/1995-1191-2022-4-7-14.
21. Беков М.Т., Монахов А.Р., Смирнов К.С. [и др.] Эндоскопическая полностенная резекция аденокарциномы сигмовидной кишки у реципиента печени / Беков М.Т., Монахов А.Р., Смирнов К.С. [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 28–33. – DOI: 10.15825/1995-1191-2024-2-28-33.
22. Semash K., Dzhanbekov T., Nasirov M., Monakhov A. [и др.] Bortezomib as a potential treatment for recurrent autoimmune hepatitis following pediatric liver transplantation // *Pediatric Transplantation*. – 2025. – Vol. 29, No. 4. – P. e70082. – DOI: 10.1111/petr.70082. – PMID: 40304093.
23. Troisi R.I., Giglio M.C., Kim J. [и др.], Monakhov A. Current Status of Minimally Invasive Surgery for Donor Hepatectomy: A Worldwide Survey // *Transplantation*. – 2025. – Vol. 109, No. 11. – P. 1754–1764. – DOI: 10.1097/TP.0000000000005423. – PMID: 40484991.

24. Avolio A.W., Spoletini G., Cillo U. [и др.], Monakhov A. Protocol for the global IMPROVEMENT Study // Updates in Surgery. – 2025. – Vol. 77, No. 3. – P. 645–664. – DOI: 10.1007/s13304-025-02078-4. – PMID: 40146444.

25. Монахов А.Р., Салимов В.Р., Мещеряков С.В. [и др.] Лапароскопическая резекция печени у живого донора с получением трансплантата S2 и использованием флюоресцентной навигации / Монахов А.Р., Салимов В.Р., Мещеряков С.В. [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27, № 1. – С. 32–39. – DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-32-39.

26. Болдырев М.А., Грудинин Н.В., Богданов В.К. [и др.] Монахов А.Р. Комбинированная последовательная ex vivo перфузия трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями: современный взгляд на проблему / Болдырев М.А., Грудинин Н.В., Богданов В.К. [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27, № 2. – С. 189–211. – DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-189-211.

27. Готье С.В., Грудинин Н.В., Монахов А.Р. [и др.] Комбинированная последовательная гипотермическая оксигенированная и нормотермическая машинная перфузия трансплантата печени от донора с расширенными критериями: первый в РФ опыт применения в клинической практике / Готье С.В., Грудинин Н.В., Монахов А.Р. [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27, № 2. – С. 8–22. – DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-8-22.

28. Монахов А.Р., Готье С.В., Цирульникова О.М. История педиатрической трансплантации печени: от истоков до современности / Монахов А.Р., Готье С.В., Цирульникова О.М. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27, № 3. – С. 33–45.

29. Болдырев М.А., Монахов А.Р., Грудинин Н.В. [и др.] Комбинированная машинная перфузия и безышемическая имплантация печени от доноров высокого риска: первый опыт применения в России / Болдырев М.А., Монахов А.Р., Грудинин Н.В. [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27, № 4. – С. 8–23. – DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-8-23.

Патенты на изобретения

1. Галлямов Э.А., Монахов А.Р., Готье С.В., Загайнов Е.В. Патент № 2628056 РФ, МПК А61В 17/00. Способ лапароскопической левосторонней латеральной секторэктомии печени : № заявки 2016141627 : заявл. 24.10.2016 : опубл. 14.08.2017 / Галлямов Э.А., Монахов А.Р., Готье С.В., Загайнов Е.В. ; патентообладатель ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

2. Бондаренко Д.М., Сдвигова А.Г., Зубенко С.И., Монахов А.Р. [и др.] Патент № 2812592 РФ, МПК А61М 1/00. Система и способ вспомогательного кровообращения при хирургических вмешательствах на печени : заявл. 13.07.2023 : опубл. 29.02.2024 / Бондаренко Д.М., Сдвигова А.Г., Зубенко С.И., Монахов А.Р., Устин С.Ю., Болдырев М.А., Грудинин Н.В., Цирульникова О.М., Готье С.В. ; патентообладатель ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России. – 2 н.п. ф-лы, 3 ил., 1 пр.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза;
 АСТ – аспартатаминотрансфераза;
 ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода;
 ДИ – доверительный интервал;
 ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких;
 ИМТ – индекс массы тела;
 КТ – компьютерная томография;
 ЛЛС – левая латеральная секция (печени);
 МКР – межквартильный размах;
 МНО – международное нормализованное отношение;
 МРТ – магнитно-резонансная томография;
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография;
 ОПН – острая печёночная недостаточность;
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;
 ОШ – отношение шансов;
 ПВВГДФ – продлённая вено-венозная гемодиализация;
 ПД – правая доля (печени);
 РПД – расширенная правая доля (печени);
 ТП – трансплантация печени;
 УЗИ – ультразвуковое исследование;
 ЦНС – центральная нервная система;
 ASPELT – A Score for the Prediction of Early death after Liver Transplantation in pediatric patients;
 AUC – Area Under the Curve (площадь под кривой);
 BAR – Balance of Risk score;
 ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания);
 GRWR – Graft-to-Recipient Weight Ratio (соотношение массы трансплантата к массе реципиента);
 HOPE – hypothermic oxygenated perfusion (гипотермическая оксигенированная перфузия);
 LASSO – Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (метод регуляризованной регрессии);
 MELD – Model for End-Stage Liver Disease;
 NMP – normothermic machine perfusion (нормотермическая машинная перфузия);
 P-SOFT – Pre-allocation Survival Outcomes Following Transplantation;
 PEEP – positive end-expiratory pressure (положительное давление в конце выдоха);
 PELD – Pediatric End-Stage Liver Disease (педиатрическая модель терминальной стадии болезни печени);
 PROBAST – Prediction model Risk Of Bias ASsessment Tool (инструмент оценки риска систематической ошибки прогностических моделей);
 RASS – Richmond Agitation-Sedation Scale (шкала возбуждения-седации Ричмонда);
 ROC – Receiver Operating Characteristic
 SOFT – Survival Outcomes Following Liver Transplantation
 TRIPOD – Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis;
 VAC – vacuum-assisted closure (вакуум-ассистированное закрытие раны).