

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В. И. ШУМАКОВА»**

На правах рукописи

**МОНАХОВ
Артем Рашидович**

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

3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Готье Сергей Владимирович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	20
1.1 История педиатрической трансплантации печени	20
1.1.1 Экспериментальный период и первые попытки	21
1.1.2 Эра циклоспорина и становление клинической трансплантации	23
1.1.3 Технические достижения и инновации в трансплантации	25
1.1.4 Современная эра: с 2000-х годов по настоящее время	27
1.1.4.1 Совершенствование аллокации донорских органов	28
1.1.4.2 Пути расширения донорского пула	29
1.1.4.3 АВ0-несовместимая трансплантация печени	30
1.1.4.4 Хирургические аспекты и современные вызовы	32
1.1.4.5 Перспективные технологии и направления развития.....	33
1.1.5 Заключение и исторические уроки	35
1.2 Принципы построения и оценки качества прогностических моделей в медицине и трансплантации печени	38
1.2.1 Концептуальная основа прогностических исследований	39
1.2.2 Статистические методы разработки моделей	42
1.2.3 Стандарты оценки качества моделей: PROGRESS, TRIPOD, CHARMS	45
1.2.4 Дискриминация и калибровка.....	47
1.2.5 Примеры успешных клинических моделей.....	48
1.2.6 Прогностические модели в трансплантации печени.....	51
1.2.6.1 Предоперационные модели оценки тяжести реципиента.....	51
1.2.6.2 Модели донорского риска и комбинированные модели.....	54
1.2.6.3 Послеоперационные модели ранней функции трансплантата	55

1.2.6.4 Прогностические модели в трансплантационной онкологии	58
1.2.6.5 Педиатрические прогностические инструменты.....	59
1.2.6.6 Дефицит специализированных педиатрических послеоперационных моделей.....	65
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	68
2.1 Основные этапы работы и дизайн исследования	68
2.1.1 Описание ключевых этапов работы	68
2.1.2 Дизайн исследования	72
2.2 Клинические характеристики исследуемых групп.....	74
2.2.1 Клинические характеристики группы, обучающей модель	75
2.2.2 Клинические характеристики валидирующей группы	81
2.3 Краткое описание стандартного хирургического вмешательства и периоперационного ведения	85
2.3.1 Описание стандартной техники трансплантации печени у детей.....	85
2.3.2 Ключевые принципы ведения раннего послеоперационного периода и иммуносупрессивная терапия.....	86
2.4 Статистические методы обработки данных	89
2.4.1 Описание статистических методов, используемых при разработке модели	90
2.4.2 Описание статистических методов, используемых при валидации модели	92
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ	94
3.1 Формирование набора переменных.....	94
3.2 Логистическая регрессия.....	96
3.2.1 Однофакторный анализ	96
3.2.2 Многофакторный анализ.....	99
3.3 Отбор предикторов с применением ROC-анализа.....	101

3.4 Система расчёта баллов прогностической модели	104
3.5 Определение пороговых значений и стратификация риска	106
ГЛАВА 4. ВАЛИДАЦИЯ РАЗРАБОТАННОЙ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ.....	112
4.1 Внешняя временная валидация.....	113
4.2 Кросс-валидация.....	117
4.2.1 Оценка калибровки модели.....	119
4.2.2 Анализ кривой принятия решений	121
ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЕ И ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ В ПОДГРУППАХ ВЫСОКОГО РИСКА.....	124
5.1 Ключевые подходы, определяющие технический успех трансплантации	124
5.1.1 Достаточный объём функциональной паренхимы	125
5.1.2 Адекватный приток (артериальный и портальный)	126
5.1.3 Качественный венозный отток	129
5.1.4 Билиарная реконструкция	131
5.2 Особенности хирургической техники у реципиентов с малым весом (≤ 6 кг)	134
5.2.1 Синдром большого трансплантата	134
5.2.2 Особенности реконструкции воротной вены	140
5.3 Использование сплит-/редуцированных графтов	142
5.4 Острая печёночная недостаточность (клиническая стратегия и хирургическая тактика)	150
5.5 Ретрансплантация печени.....	159
5.5.1 Технические аспекты выполнения ретрансплантации печени.....	164
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	170
6.1 Ключевые результаты построения прогностической модели	171

6.1.1 Прогностическая эффективность модели ПАЛИТРА.....	172
6.1.2 Сравнение с моделями PELD и MELD, сопоставление с моделью ASPELT	173
6.1.2.1 Превосходство над PELD/MELD	173
6.1.2.2 ASPELT как наиболее близкий по концепции аналог.....	175
6.1.3 Сопоставление с другими балльными предоперационными риск-моделями.....	178
6.1.3.1 Сопоставление со шкалами P-SOFT и SOFT	178
6.1.3.2 Сопоставление со шкалой BAR (Balance of Risk)	179
6.1.3.3 Сопоставление с индексами DRI и ET-DRI	180
6.1.3.4 Сопоставление с моделью ID2EAL.....	180
6.1.3.5 Сопоставление с моделью Survival Benefit	181
6.1.4 Клиническая интерпретация ключевых предикторов	184
6.1.4.1 Пребывание в отделении интенсивной терапии (ОИТ) на момент трансплантации печени	184
6.1.4.2 Ретрансплантация печени у детей.....	185
6.1.4.3 Острая печеночная недостаточность	187
6.1.4.4 Вес менее 6 кг.....	189
6.1.4.5 Сплит-трансплантация или редуцированные графты.....	191
6.1.4.6 PELD/MELD > 23.....	195
6.2 Клиническое применение модели и прототип алгоритма принятия решений	198
6.2.1 Выбор донора и типа трансплантата.....	198
6.2.2 Стратификация риска	200
6.2.3 Алгоритм принятия решений.....	203
6.3 Перспективы и дальнейшие направления исследований риск-моделей в педиатрической трансплантации печени	209

6.3.1 Внешняя валидация и обобщаемость модели ПАЛИТРА	210
6.3.2 Переход от статической к динамической многофазной стратификации	211
6.3.3 Расширение горизонта прогнозирования и спектра оцениваемых исходов	213
6.3.4 Мультимодальные данные, методы машинного обучения и искусственный интеллект	214
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	217
ВЫВОДЫ	223
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	226
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	231
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	235

ВВЕДЕНИЕ

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 [1]. Глобальный опрос Международного общества трансплантации печени (ILTS) зафиксировал 108 центров в 38 странах с совокупным ежегодным объёмом порядка 2615 операций [2]. По данным европейского отчёта ELITA-ESPGHAN (обновлённого в 2025 г.) в Европе выполнено 585 педиатрических трансплантаций, в США (по регистру SRTR) — 526 [3]. 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 [4, 5].

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 [6, 7, 8]. Однако обе шкалы создавались для приоритизации пациентов в листе ожидания, а не для прогнозирования посттрансплантационных исходов. На это методологическое ограничение прямо указывают ведущие эксперты [9]; 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 [9].

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 C-индекса 0,776 для 1-летней выживаемости графта [12]. 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 [10], причём существующие педиатрические модели машинного обучения опираются на ранние постоперационные биомаркеры [11], а не на исходно доступные дооперационные параметры. Для разработки и оценки риска смещения у создаваемых моделей сегодня применяются методические стандарты TRIPOD [13] и PROBAST [14].

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 [15, 16]. 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 [17, 18], сплит-трансплантация [19], коррекция артериальных осложнений [16], АВО-несовместимая трансплантация [21], профилактика сосудистых осложнений [16], комбинированная пересадка печени и почки [23], 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 клинико-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 [13]; оценка методологического качества модели и сравнения с конкурирующими моделями выполнена с использованием инструмента PROBAST [14]. 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 [13] и оценке методологического качества по инструменту PROBAST [14].

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.

Благодарности

Автор выражает искреннюю признательность научному консультанту — академику РАН, заслуженному врачу Российской Федерации, профессору Сергею Владимировичу Готье — за многолетнюю поддержку, методическое руководство и предоставленную возможность реализации исследования на базе ведущего федерального центра трансплантологии страны. Автор благодарит коллектив хирургического отделения № 2 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, врачей отделения реанимации и интенсивной терапии и педиатрического отделения Центра, сотрудников клинко-диагностической лаборатории, а также коллег по кафедре трансплантологии и искусственных органов Сеченовского Университета — за всестороннюю помощь на всех этапах работы. Особую благодарность автор выражает родителям маленьких пациентов — за мужество, доверие и сотрудничество, без которых это исследование было бы невозможно.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 История педиатрической трансплантации печени: от первых попыток до современных концепций

Развитие трансплантации печени неразрывно переплетено с педиатрической практикой. Первые в мире клинические попытки пересадки печени человеку были выполнены именно у детей, и именно эти ранние, драматические по исходам случаи задали направленность всему будущему пути дисциплины [15, 24]. В отличие от большинства хирургических и трансплантационных направлений, где технологии сначала отрабатываются у взрослых и лишь затем экстраполируются на детскую популяцию, трансплантация печени изначально формировалась с учётом анатомо-физиологических и нозологических особенностей детского организма [25]. Именно острая клиническая потребность у детей с терминальными заболеваниями печени, для которых альтернативных методов лечения не существовало, определила ключевые векторы развития всего направления: концепция редуцированного (reduced-size) трансплантата [26, 27], сплит-трансплантация [28], пересадка фрагмента печени от живого родственного донора [29], преодоление барьера АВ0-несовместимости [30, 31] — все эти прорывные подходы родились или были впервые реализованы в попытках спасти ребёнка. Ежегодно в мире выполняется около 2700 пересадок печени детям [2], и педиатрическая трансплантация печени на сегодняшний день остаётся одним из немногих направлений медицины, где методология продолжает двигаться от ребёнка к взрослому, а не наоборот [32].

1.1.1 Экспериментальный период и первые попытки (1950–1970-е годы)

Период 1950–1970-х годов представляет собой переход от первых, преимущественно безуспешных, экспериментальных вмешательств к постепенному накоплению знаний и совершенствованию хирургической техники, пониманию механизмов иммунного ответа и разработке первых подходов к его медикаментозному подавлению. Базовая методика ортотопической трансплантации печени — гепатэктомия у реципиента и имплантация донорского органа с восстановлением сосудистых анастомозов — была отработана Томасом Старзлом в опытах на собаках в Денвере [33]. Одним из основателей экспериментальной трансплантологии по праву считается и отечественный исследователь Владимир Петрович Демихов: в 1950-х годах он изучал гетеротопическую пересадку печени и сочетанную трансплантацию печени с другими органами, в частности с надпочечниками и поджелудочной железой, исследуя потенциальную роль печени в модуляции иммунного ответа [34, 35]. Эти работы обогатили экспериментальную базу и стимулировали дальнейший научный поиск.

Клиническая трансплантация печени столкнулась с комбинацией трёх препятствий: массивные интраоперационные кровотечения на фоне исходной коагулопатии у пациентов с печёночной недостаточностью, раннее отторжение трансплантата при несовершенстве иммуносупрессии и тяжёлые послеоперационные инфекции. Тем не менее 1 марта 1963 года Т. Старзл впервые в мире выполнил ортотопическую трансплантацию печени человеку — трёхлетнему ребёнку с циррозом в исходе билиарной атрезии; пациент скончался в раннем послеоперационном периоде от массивной кровопотери и коагулопатии [15, 33]. Последующие неудачи привели к временному мораторию. 23 июля 1967 года командой Старзла была выполнена операция, которую принято считать первой успешной трансплантацией печени; реципиентом вновь стал ребёнок —

полуторагодовалая девочка с обширной злокачественной опухолью печени, предположительно гепатобластомой. Пациентка прожила 400 дней и погибла от рецидива и генерализации онкологического процесса, однако сам случай продемонстрировал принципиальную возможность длительного функционирования пересаженного органа [33, 36, 37]. Портрет этой маленькой пациентки висел над кроватью Старзла до конца его жизни.

Параллельно попытки предпринимались и в Европе. В Великобритании сэр Рой Калн провёл в 1968 году трансплантацию печени 10-месячному ребёнку с билиарной атрезией в Кембридже; пациент скончался интраоперационно от остановки сердца [25, 38]. В 1969 году (по другим данным, в 1971 г.) в Брюсселе Жан-Бернар Отт (Jean-Bernard Otte), впоследствии один из ведущих детских трансплантологов Европы, выполнил пересадку печени 15-месячному ребёнку с билиарной атрезией; пациент прожил 7 недель и умер от массивного кровотечения, спровоцированного биопсией трансплантата [25].

К началу 1970-х годов был накоплен преимущественно негативный клинический опыт: показатели годичной выживаемости, особенно в педиатрической группе, не превышали 30–40 % [25, 39]. Эти ранние попытки, большая часть которых предпринималась у детей из-за отсутствия альтернативы, высветили ключевые требующие решения задачи — хирургическую технику, безопасную иммуносупрессию, периоперационное ведение и профилактику осложнений. Прорыв наступил в 1972 году, когда в лабораториях швейцарской компании Sandoz Жан-Франсуа Борель и Хартманн Штеэлин случайно выделили циклоспорин А — метаболит гриба *Tolypocladium inflatum* с выраженными и относительно селективными иммуносупрессивными свойствами [40, 41]. Это открытие задало содержание следующего десятилетия.

1.1.2 Эра циклоспорина и становление клинической трансплантации (1980-е годы)

1980-е годы ознаменовали новую эру клинической трансплантологии. Широкое внедрение циклоспорина А, начатое пионерскими работами Р. Кална в Кембридже после пересадок почки и быстро распространившееся на трансплантацию печени, существенно улучшило как краткосрочные, так и долгосрочные результаты [41, 42]. Влияние нового иммунодепрессанта оказалось настолько значительным, что уже в 1983 году Национальный институт здоровья США (NIH) на консенсусной конференции официально признал трансплантацию печени не экспериментальной процедурой, а клинически обоснованным методом лечения терминальных стадий заболеваний печени [43, 44]. Это решение открыло путь к стандартизации подходов и созданию специализированных центров.

Педиатрическая трансплантация в этот период столкнулась с рядом специфических вызовов. Нехватка донорских органов подходящего размера приводила к высокой летальности в листах ожидания [25, 45], а малые размеры брюшной полости и деликатность анатомических структур у маленьких реципиентов создавали серьёзные технические ограничения. Именно эта клиническая реальность продолжала продвигать хирургическую мысль. Методика уменьшенного трансплантата (*reduced-size liver transplantation*), первые попытки которой предпринимались ещё в конце 1970-х годов Анри Бисмутом (Henri Bismuth) и рядом других хирургов, в 1980-е годы на фоне улучшенных результатов благодаря циклоспорину получила широкое клиническое применение в педиатрии [26, 27, 46]. Это позволило использовать часть печени взрослого донора для пересадки ребёнку.

Другим достижением, инициированным потребностями маленьких реципиентов, стала первая успешная сплит-трансплантация печени, выполненная в 1988 году командой Рудольфа Пихльмайра (Rudolf Pichlmayr) в Ганновере [28, 47,

48, 49]. Методика позволила разделить один донорский орган на две функционально полноценные части и имплантировать их двум реципиентам — чаще всего взрослому и ребёнку. Её успех был обеспечен углубившимся пониманием сегментарной анатомии печени, совершенствованием техник прецизионной резекции паренхимы и улучшением консервации. Вскоре пионерскую работу ганноверской команды повторили в Париже и Брюсселе [50].

Свой вклад в развитие направления внесли и отечественные хирурги. Экспериментальные, а затем и клинические работы Э.И. Гальперина и академика В.И. Шумакова, посвящённые гетеротопической трансплантации левой доли печени, в значительной степени стимулировали научный поиск и не остались без внимания международного трансплантологического сообщества [51].

Конец 1980-х годов ознаменовался ещё одним событием, напрямую связанным с педиатрией, — первыми успешными попытками пересадки фрагмента печени от живого родственного донора. Идея использования части печени живого донора для спасения ребёнка в условиях критического дефицита посмертных органов требовала не только отточенной хирургической техники, но и разрешения сложных этических вопросов. Первый опыт бразильских хирургов под руководством Сильвано Райя (Silvano Raia) в 1988 году (по другим данным — в 1987 г.), когда мать стала донором левого латерального сектора печени для своего ребёнка, не увенчался долгосрочным успехом: ребёнок погиб в раннем послеоперационном периоде [52, 53]. В 1989 году в Сиднее профессор Рассел Уокер Стронг (Russell Strong) с коллегами выполнил первую в мире успешную трансплантацию левого латерального сектора печени от живой матери её сыну [29]. Практически одновременно, в том же 1989 году, в Чикаго команда под руководством Кристофа Броэльша (Christoph Broelsch), уже имевшая опыт пересадки редуцированных графтов и сплит-трансплантации, стартовала первую программу трансплантации печени от живых родственных доноров детям [46, 54]. Вернувшись в Германию, Броэльш и его команда

продолжили успешно развивать все эти направления. На волне этих достижений клиническая трансплантология вошла в следующее десятилетие.

1.1.3 Технические достижения и инновации в трансплантации (1990-е годы)

1990-е годы ознаменовались очередным качественным скачком: удалось снизить смертность в листах ожидания и существенно повысить краткосрочную и долгосрочную выживаемость реципиентов, прежде всего в наиболее сложной группе — у детей младшего возраста [55, 56]. В большинстве развитых стран была окончательно сформирована законодательная база, регламентирующая вопросы донорства, и стандартизирована процедура констатации смерти головного мозга. Хирургическая гепатология активно развивалась за счёт внедрения новых технологий визуализации, совершенствования инструментов диссекции паренхимы и углублённого понимания сегментарной анатомии печени.

Эти достижения непосредственно способствовали совершенствованию техник редукции размера трансплантата и, что особенно важно, сплит-трансплантации. Именно в 1990-е годы в широкую практику вошло разделение печени посмертного донора *in situ* — на сохранённом кровотоке, что минимизировало тепловую ишемию разделяемых фрагментов [57, 58]. Такие операции из единичных событий превратились в серии, что позволило анализировать результаты систематически и наращивать кумулятивный опыт [59]. Педиатрические реципиенты оставались бенефициарами этих изменений: сплит-трансплантация давала возможность одним донорским органом спасти ребёнка и взрослого либо двух детей.

Совершенствование техники прецизионной транссекции паренхимы, применение ультразвуковых диссекторов и аргонплазменной коагуляции, а также изучение индивидуальной вариабельности билиарной и сосудистой анатомии

позволили не только отточить трансплантацию левосторонних фрагментов печени, предложенную пионерами прижизненного донорства С. Райя и Р. Стронгом в самом конце 1980-х годов, но и сделать следующий шаг. Внимательно проанализировав не вполне удачный, но новаторский опыт японского хирурга Y. Yamaoka, который в 1994 году выполнил трансплантацию правой доли печени от живого родственного донора взрослому пациенту [60], а также неоднозначные работы Lo Chung Mau из Гонконга [61], сразу в нескольких странах началась подготовка к принципиально новому и технически чрезвычайно сложному варианту пересадки — трансплантации правой доли от живого донора, сопряжённой с существенно более высоким риском для донора при правосторонней гемигепатэктомии. В 1997 году с разницей в несколько месяцев были выполнены первые такие операции: в Москве командой под руководством Сергея Владимировича Готье в РНЦХ им. Б.В. Петровского и затем в США, в Денвере, командой трансплантологов во главе с Майклом Ваксом (Michel Wachs). Раципиентом в московской паре вновь оказался несовершеннолетний пациент — подросток с аутоиммунным гепатитом [62, 63]. В Европе эта методика начала активно применяться примерно с 1998 года, в значительной степени благодаря усилиям команды К. Броэльша, к этому времени вернувшейся в Германию (Эссен) [64].

Параллельно с хирургическими инновациями 1990-е годы принесли существенные улучшения в иммуносупрессивной терапии. В клиническую практику прочно вошёл такролимус (FK506) — новый ингибитор кальциневрина, разработанный японскими учёными; по сей день он остаётся основой большинства современных протоколов иммуносупрессии при трансплантации печени. Такролимус обеспечивал более надёжный и при этом достаточно селективный контроль над реакцией отторжения, что во многих случаях позволяло снижать дозировки глюкокортикостероидов или отменять их, тем самым сокращая спектр стероид-ассоциированных осложнений, особенно значимых для растущего детского

организма. Внедрение такролимуса, а также появление в середине 1990-х годов препаратов микофеноловой кислоты (микофенолат мофетил одобрен FDA в 1995 году) практически полностью вытеснили из протоколов такие более токсичные и менее селективные цитостатики, как азатиоприн [65, 66]. Существенный прогресс был достигнут и в области профилактики инфекционных осложнений: разработана стратегия упреждающей терапии цитомегаловирусной (CMV) инфекции, основанная на регулярном мониторинге антигенемии pp65 или ДНК CMV методом ПЦР с последующим своевременным назначением ганцикловира или фоскарнета при выявлении признаков репликации вируса [67].

1.1.4 Современная эра: с 2000-х годов по настоящее время

В современную эру педиатрическая трансплантация вошла высокоэффективным методом с широким арсеналом возможностей. К началу XXI века всё же оставался нерешённым ряд трудных вопросов — от ограниченной доступности этого вида помощи, сосредоточенной в небольшом числе специализированных центров, до несформированной политики распределения органов посмертных доноров. Дефицит донорских органов усиливался по мере роста числа кандидатов на трансплантацию [68]. За последние 25 лет количество педиатрических пересадок печени в мире существенно возросло: наряду с традиционными лидерами — США и странами Западной Европы — на мировую арену вышли Китай, Россия, Турция, Япония, Южная Корея, Иран и Индия, где созданы и успешно развиваются крупные центры трансплантации, в том числе детской [69, 70, 71]. Программа детской трансплантации печени, созданная под руководством С.В. Готье в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, заслуживает отдельного внимания: на сегодняшний день в Центре ежегодно выполняется более 110 педиатрических трансплантаций, что

составляет более 90 % пересадок печени несовершеннолетним реципиентам в Российской Федерации. Тем самым клиника стала одним из мировых лидеров данного направления [4, 72].

1.1.4.1 Совершенствование аллокации донорских органов

Одним из важнейших направлений оптимизации использования донорского ресурса в начале 2000-х годов стало внедрение объективных систем оценки тяжести состояния пациентов в листе ожидания. Модель оценки терминальной стадии заболевания печени (Model for End-Stage Liver Disease, MELD), основанная на билирубине, МНО и креатинине, была введена в США в 2002 году в ответ на растущую смертность в листе ожидания и необходимость более справедливой аллокации [73, 74]. Спустя короткое время для детей младше 12 лет предложена шкала PELD — педиатрический аналог MELD. В отличие от взрослой версии, она дополнительно учитывает возраст-специфичные параметры: темпы роста, концентрацию альбумина и возраст ребёнка [75]. Внедрение системы MELD/PELD сразу дало положительный эффект: в США существенно снизилась смертность в листе ожидания, особенно среди детей младшего возраста [76, 77, 78]. Вслед за США эти системы либо их национальные модификации были приняты и в других странах, что повысило прозрачность и объективность процесса аллокации [73]. В ряде юрисдикций были введены дополнительные правила: педиатрические кандидаты получают надбавку к расчётному баллу или приоритет на органы от молодых доноров; донорские органы подходящего небольшого размера и оптимального качества в первую очередь предлагаются реципиентам детского возраста [79, 80].

Важным элементом оптимизации использования донорского пула стало более широкое применение сплит-технологии. Ряд стран, столкнувшись с выраженным

дефицитом органов, ввели политику обязательного рассмотрения возможности разделения печени от подходящих доноров. Так, в Италии действует правило, предписывающее выполнять сплит-трансплантацию при возрасте донора не более 60 лет и приемлемом качестве органа. Благодаря этой политике за период с 1993-го по 2019 г. в стране накоплен опыт более 1700 сплит-операций; анализ этого материала показал прогрессивное улучшение результатов для взрослых и педиатрических реципиентов по мере накопления опыта и совершенствования техники [81, 82, 83]. Представленные данные наглядно демонстрируют, что активное применение сплит-технологии, прежде всего *in situ* сплиттинга, является эффективным способом увеличения числа доступных трансплантатов для детей [84].

1.1.4.2 Пути расширения донорского пула

Помимо совершенствования систем аллокации и внедрения сплит-трансплантации стратегически значимую роль в формировании облика современной педиатрической трансплантации сыграло широкое развитие программ прижизненного донорства фрагментов печени. Особенно выражено эта тенденция проявилась в странах Азии и Ближнего Востока, где на долю живых родственных доноров приходится подавляющее большинство педиатрических пересадок [85, 86, 87]. В Японии такие операции составляют более 98 % всех случаев трансплантации печени у детей, что обусловлено как культурными особенностями, так и длительно действовавшими законодательными ограничениями на изъятие органов у умерших детей; лишь в 2010 году в Японии был изменён закон, обеспечивший легитимность посмертного донорства у доноров младше 15 лет [88]. Схожая ситуация наблюдается и в Южной Корее, где дефицит посмертных органов компенсируется активным привлечением живых доноров; показатели выживаемости пациентов в листе ожидания и результаты трансплантации там остаются одними из лучших в мире [86,

87]. В странах Северной Америки и Западной Европы по-прежнему преобладает использование органов от посмертных доноров, что стало возможным благодаря отлаженной сети организационных структур (Eurotransplant, UNOS и др.) и высокому уровню общественного доверия к программам органного донорства [86]. Родственное донорство остаётся и в этих регионах важным ресурсом, особенно для педиатрических пациентов: в США ежегодно выполняется до нескольких сотен таких операций детям, главным образом в неотложных ситуациях или при отсутствии подходящего посмертного донора [86].

Законодательные различия существенно влияют на доступность органов. В большинстве европейских стран действует презумпция согласия (opt-out), при которой каждый гражданин по умолчанию рассматривается потенциальным донором, если он при жизни не выразил явного отказа; такая модель, как правило, способствует росту числа посмертных доноров [79]. В большинстве стран Азии и в США принята система испрошенного согласия (opt-in), когда для донорства требуется явное согласие, данное при жизни или ближайшими родственниками после смерти; в сочетании с культурными и религиозными особенностями это может ограничивать программы посмертного донорства [79]. В ряде стран Европейского Союза помимо обязательной политики рассмотрения сплит-трансплантации активно применяется международный обмен органами через Eurotransplant и Scandiatransplant, особенно в случаях острой печёночной недостаточности или у высокосенсибилизированных пациентов [79].

1.1.4.3 AB0-несовместимая трансплантация печени

Преодоление иммунологического барьера, связанного с несовместимостью по группе крови, стало значимым достижением современной трансплантологии, особенно актуальным для педиатрической практики, где подбор совместимого по

размеру и группе крови донора нередко крайне затруднён. Изначально АВ0-несовместимая трансплантация печени (AB0i ТП) считалась процедурой чрезвычайно высокого риска: отмечались высокая вероятность сверхострого гуморального отторжения, повышенная частота тромбоза печёночной артерии и билиарных осложнений [89, 90]. С 2000-х годов благодаря разработке и внедрению новых протоколов десенсибилизации — плазмафереза (для удаления преysуществующих антигрупповых антител), ритуксимаба, иммуноадсорбции специфических антител, высокодозной внутривенной терапии иммуноглобулином (ВВИГ), а в отдельных случаях спленэктомии — результаты АВ0i ТП значительно улучшились [91, 92]. Эти комплексные подходы позволили эффективно снижать титры антигрупповых антител до безопасного уровня и минимизировать риск антитело-опосредованного отторжения, сделав АВ0i ТП клинически оправданной опцией в условиях острого дефицита донорских органов или при необходимости срочной трансплантации [20].

Современные протоколы АВ0-несовместимой пересадки печени варьируют в зависимости от центра и исходного титра антигрупповых антител. В исследовании М. Gelbart и соавт. (2018) описан титр-зависимый подход у педиатрических реципиентов: при высоких исходных титрах изоагглютининов ($\geq 1 : 32$) применялась усиленная иммуносупрессия с пред- и посттрансплантационным плазмаферезом, ритуксимабом в дозе 375 мг/м² и ВВИГ в дозе 1 г/кг [93]. Значительный успешный опыт АВ0i ТП у детей накоплен в российских центрах, прежде всего в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова», где разработан собственный протокол: пограничным считается титр антигрупповых антител 1 : 8, а ключевыми инструментами преодоления групповой несовместимости служат трансфузия свежемороженой плазмы группы АВ(IV) (не содержащей анти-А и анти-В антител), применение ритуксимаба и сеансы плазмафереза [21]*. Такой подход демонстрирует результаты, сопоставимые с АВ0-совместимой трансплантацией, в

том числе по частоте сосудистых и билиарных осложнений. Обязательным элементом ведения является регулярный мониторинг титров антигрупповых антител до и после операции для своевременной оценки иммунного ответа и коррекции терапии [92, 93].

1.1.4.4 Хирургические аспекты и современные вызовы

Педиатрическая трансплантация печени вошла в XXI век с определённым багажом не до конца решённых хирургических вопросов. Один из них — синдром избыточного по размеру трансплантата (large-for-size syndrome). Это состояние представляет собой частный случай абдоминального компартмент-синдрома. Последствия могут быть тяжёлые: дыхательная недостаточность из-за высокого стояния диафрагмы, снижение перфузии трансплантата при сдавлении, нарушение висцерального кровотока [94, 95].

Для профилактики и лечения предложены различные технические решения, в том числе моносегментарные трансплантаты (например, только II или III сегмент печени), гиперредукция графтов с дополнительной резекцией в нескольких плоскостях и др.

У этого подхода имеются ограничения, и в первую очередь это увеличение площади раневой поверхности, что повышает риск кровотечения, желчеистечения и инфекционных осложнений [96].

Гипоплазия воротной вены также может являться значимой проблемой. У детей с билиарной атрезией (самое частое показание к трансплантации печени в детском возрасте) она встречается достаточно часто.

Гипоплазия воротной вены — другая немаловажная хирургическая проблема. У детей с билиарной атрезией (самое частое показание к трансплантации печени в детском возрасте) она встречается достаточно часто. Адекватная реконструкция

портального кровотока критически важна для функции трансплантата и выживаемости пациента. S. Hwang и соавт. (2013) описали успешную технику использования сосудистого интерпозиционного графта из сегмента подвздошной вены донора у младенца с тяжёлой гипоплазией воротной вены [97]. J.M. Namgoong и соавт. (2021) детализировали несколько альтернативных подходов: венозный гомографт с инвертированным Т- или Y-образным разрезом для создания широкого анастомоза; продольное рассечение собственной воротной вены реципиента для увеличения диаметра анастомоза; использование ветвей собственной воротной вены в качестве сосудистой патч-пластики, компенсирующей размерное несоответствие [98]. Эти методики обеспечивают адекватный ламинарный кровоток в трансплантате и снижают риск тромбоза воротной вены, частота которого в педиатрической практике может достигать 9 % [98].

Определённым вызовом с точки зрения хирургической сложности остаются ретрансплантации, прежде всего в отдалённые сроки после первичной операции. Повторная пересадка печени необходима при развитии необратимой хронической дисфункции первичного трансплантата, вызванной хроническим отторжением, неразрешимыми сосудистыми или билиарными осложнениями, а также рецидивом основного заболевания в пересаженной печени. Такие операции технически сложны из-за выраженного спаечного процесса, изменённой анатомии сосудов и желчных протоков, нередкого отсутствия чётких анатомических слоёв для диссекции; всё это ассоциируется с высоким риском массивной интраоперационной кровопотери и увеличением частоты послеоперационных осложнений [99, 100].

1.1.4.5 Перспективные технологии и направления развития

На рубеже 2010–2020-х годов ряд перспективных технологий, разрабатывавшихся в экспериментальных условиях, начал активно внедряться в

клиническую практику, в том числе в педиатрическую трансплантацию. Особого внимания заслуживает развитие методов динамической машинной перфузии органов *ex vivo*. Работа М. MacConmara и соавт. (2020) демонстрирует, что нормотермическая машинная перфузия (НМП) способна улучшать качество трансплантатов, полученных от субоптимальных доноров (доноров с расширенными критериями или после остановки кровообращения), и позволяет проводить безопасное *ex situ* разделение печени с сохранением высокой функциональной активности обоих фрагментов [101]. По данным Y.L. Boteon и соавт. (2022), НМП может существенно увеличить использование субоптимальных донорских органов, в том числе от доноров после циркуляторной смерти, и позволяет выполнять сплит-трансплантацию с получением качественного трансплантата для ребёнка [102]. Дополнительным преимуществом такого подхода к разделению печени является возможность объединить достоинства *in situ* и *ex situ* сплиттинга: точная идентификация сосудистых и билиарных структур на перфузируемом органе, более прецизионное и безопасное разделение паренхимы в условиях операционной трансплантационного центра, превосходная визуализация и отсутствие риска кровотечения у донора. Однако высокая стоимость оборудования и расходных материалов, потенциальные риски серьёзных билиарных осложнений (прежде всего при использовании изначально маргинальных трансплантатов), определённые организационные и институциональные барьеры пока ограничивают широкое внедрение этой многообещающей технологии, требуя дальнейших исследований и накопления опыта [103].

В прижизненном донорстве фрагментов печени также произошли значительные технологические прорывы. Первую полностью лапароскопическую левостороннюю латеральную секторэктомию у живого донора для трансплантации ребёнку выполнил в 2002 году профессор Daniel Cherqui и его команда во Франции [104]. С тех пор мини-инвазивный подход к операциям у доноров печени — чисто

лапароскопические и робот-ассистированные вмешательства — от осторожного применения дошёл к началу 2020-х годов до уверенного широкого использования [104, 105, 106, 107]. Внедрение этих технологий снизило интраоперационную кровопотерю у доноров, уменьшило выраженность послеоперационного болевого синдрома, сократило сроки пребывания в стационаре и ускорило реабилитацию; со временем время операции сравнялось с таковым при традиционной открытой хирургии, без роста числа специфических осложнений при накоплении опыта [108, 109].

Несколько ведущих трансплантационных команд в мире сделали следующий шаг — полностью робот-ассистированные и даже полностью лапароскопические операции по имплантации фрагментов печени у реципиентов, в том числе у детей. Первые обнадеживающие результаты этих пионерских работ уже опубликованы [110, 111]. Такой полностью мини-инвазивный подход технически выполним в условиях высокоспециализированных центров с большим опытом в продвинутой лапароскопической хирургии и трансплантации печени, однако остаётся затратным по оборудованию и расходным материалам и требует значительного времени на само вмешательство и специальной подготовки всей хирургической бригады [112].

1.1.5 Заключение и исторические уроки

Педиатрическая трансплантация печени к настоящему моменту прошла впечатляющий путь — от экспериментальной процедуры с непредсказуемым исходом до стандартного и высокоэффективного метода лечения жизнеугрожающих заболеваний печени у детей. Уникальным остаётся сам феномен: на протяжении всей истории становления и развития этого направления именно педиатрическая трансплантация печени неоднократно становилась не просто «потребителем» уже существующих технологий, а подлинным драйвером инноваций. Первая в мире

клиническая попытка пересадки печени человеку и первый относительно успешный опыт, давший пациенту несколько месяцев жизни, были предприняты именно у детей [15, 24]. Внедрение и распространение методик редукции печёночного трансплантата, а затем и технологии сплит-трансплантации, позволивших преодолеть критический дефицит донорских органов для маленьких пациентов, были напрямую продиктованы нуждами педиатрической практики [113, 57]. Разработка и освоение трансплантации фрагментов печени от живых родственных доноров, включая технически сложнейшие операции по пересадке правой доли, также были во многом стимулированы необходимостью спасения детей [114, 115]. Преодоление барьера АВ0-несовместимости, открывшее новые горизонты для пациентов, ранее считавшихся некурабельными, также активно разрабатывалось и внедрялось в педиатрических популяциях [116, 93]. Даже современные мини-инвазивные подходы к операциям у доноров и реципиентов находят свое применение и развитие в контексте педиатрической трансплантации [104, 110]. Детальный обзор ключевых этапов мировой педиатрической трансплантологии, включая вклад отечественной школы, представлен в работе Монахова и соавт. [117]. Эта тенденция выглядит особенно примечательной на фоне большинства других хирургических и трансплантационных направлений, где, как правило, новые технологии сначала разрабатываются и апробируются у взрослых, а лишь затем, по мере накопления опыта, адаптируются для применения в педиатрии.

Персонализация иммуносупрессии может опираться, в том числе, на данные о состоянии оси гормон роста / ИФР-1. Соответствующий анализ её роли для функции трансплантата и иммунной реакции у детей систематизирован Курабековой Р. М. и соавт. [121]. Длительная медикаментозная иммуносупрессия несёт кумулятивные риски: нефротоксичность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, а также повышенная частота злокачественных новообразований. Снижение этих рисков остаётся серьёзной клинической задачей и требует

мультидисциплинарного подхода. Для объективной оценки прогресса и раннего выявления рисков необходим универсальный валидированный инструмент, комплексно отражающий тяжесть состояния ребёнка в периоперационном периоде. Разработка подобной шкалы стандартизирует мониторинг между центрами и сделает базы данных сопоставимыми. Это, в свою очередь, ускорит внедрение машинного обучения и искусственного интеллекта в клиническую практику.

Для объективной оценки прогресса и раннего выявления рисков необходим универсальный валидированный инструмент, комплексно отражающий тяжесть состояния ребёнка в периоперационном периоде. Разработка такой шкалы позволит стандартизировать мониторинг между центрами, создать сопоставимые базы данных, а также ускорить внедрение методов машинного обучения и искусственного интеллекта в клиническую практику. Гибкая динамическая система стратификации риска способна стать фундаментом для дальнейшей оптимизации как ранних, так и отдалённых результатов педиатрической трансплантации печени — что и определяет направленность последующих глав настоящей работы.

1.2 Принципы построения и оценки качества прогностических моделей в медицине и трансплантации печени

За последние три десятилетия прогностическое моделирование превратилось из вспомогательного статистического инструмента в самостоятельное направление клинической науки, напрямую влияющее на архитектуру врачебных решений [122, 123]. На смену интуитивным оценкам и эмпирическим суждениям пришли математически и статистически обоснованные инструменты, способные количественно выразить вероятность конкретного исхода у конкретного пациента. Это изменение затронуло не только диагностику и стратификацию риска, но и принципы распределения медицинских ресурсов — в частности, приоритизацию пациентов в листах ожидания на трансплантацию органов. В трансплантации печени потребность в надёжных прогностических инструментах особенно велика: хронический дефицит донорских органов обязывает объективно определять показания, корректно расставлять приоритеты среди реципиентов, а исходная тяжесть кандидатов ставит отдельной задачей прогнозирование послеоперационных рисков. Усилиями нескольких поколений исследователей эта область обогатилась разнообразным арсеналом шкал — от классической Child–Turcotte–Pugh до современных многокомпонентных индексов. Педиатрическая трансплантация, между тем, во многом оставалась на периферии этих разработок: специализированных послеоперационных моделей для детей по-прежнему крайне мало, что и определяет актуальность настоящей работы. Польза от прогностического моделирования с позиций системы здравоохранения выходит за рамки одной лишь стратификации риска: модели упрощают обмен данными между клиницистами и исследователями, задают единый язык для описания тяжести состояния пациентов, служат фундаментом для национальных и международных регистров и структурируют листы ожидания. Они помогают выявлять подгруппы высокого риска

и направлять ресурсы туда, где вмешательство с наибольшей вероятностью даст максимальный эффект.

1.2.1 Концептуальная основа прогностических исследований

Прогностические исследования направлены на предсказание того, как будет развиваться заболевание у конкретного пациента. Kent и соавт. предложили концептуальную схему, структурирующую всё поле прогностических работ и описывающую взаимосвязи между различными типами исследований [122]. Авторы разграничивают два больших класса: исследовательские и подтверждающие. Первые сосредоточены на описании течения болезни, изучении ассоциаций между факторами и исходами, а также на разработке прогностических моделей. Вторые — на валидации уже созданных моделей и изучении причинно-следственных механизмов. Внутри каждого класса выделяется несколько уровней. На первом находятся описательные исследования, фиксирующие характер течения болезни и её исходов. На втором — исследования прогностических факторов, устанавливающие ассоциации между переменными и результатами. Третий уровень — разработка прогностической модели, когда из множества факторов выстраивается математическая функция, предсказывающая индивидуальный риск. Четвёртый уровень — исследования внедрения, оценивающие влияние модели на поведение врачей и реальные клинические результаты (рисунок 1) [122].

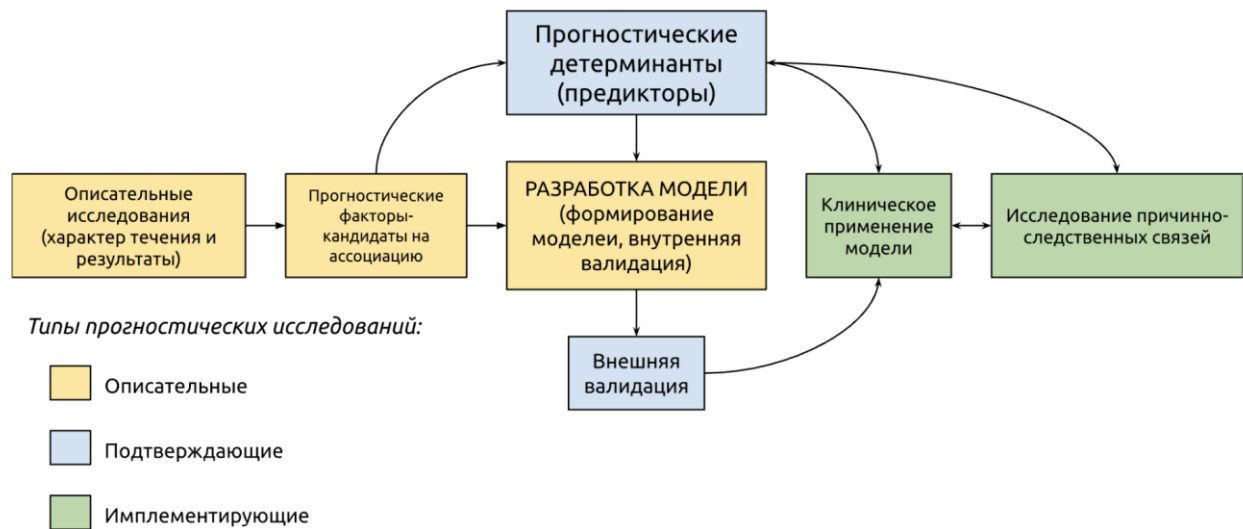


Рисунок 1 — Блок-схема взаимосвязей медицинских исследований в области прогнозирования (адаптировано из Kent P. et al. [122])

Принципиальное разграничение, которое Kent и соавт. специально акцентируют, — это различие между предсказанием и установлением причинно-следственной связи [122]. Прогностическая модель стремится максимизировать точность предсказания исхода, не претендуя на объяснение его механизмов. Переменная может быть мощным предиктором, не будучи причиной исхода: уровень билирубина, например, отражает тяжесть печёночной недостаточности, но не вызывает её. Причинно-следственные исследования, напротив, требуют специального дизайна — как правило, рандомизированных испытаний или тщательно контролируемых наблюдательных работ с поправкой на смешивающие факторы. Смешение этих двух подходов ведёт к ошибочным клиническим рекомендациям и неверной интерпретации коэффициентов моделей.

Hendriksen и соавт. описали семь последовательных этапов создания надёжной предсказательной модели [123]. Первый — сбор данных: формирование репрезентативной выборки с достаточным объёмом наблюдений, включающей демографические характеристики, лабораторные показатели, периоперационные и

другие клинически значимые переменные. Второй — отбор предикторов: из всего набора переменных выбираются те, что клинически релевантны, воспроизводимо измеряются и статистически связаны с исходом; при необходимости числовые предикторы преобразуются в категориальные с помощью заранее обоснованных пороговых значений. Третий этап — собственно математическое моделирование: для бинарных исходов применяют логистическую регрессию, для данных о времени до события — модели выживаемости. Четвёртый — оценка производительности: модель оценивается по дискриминации (способности разделять высокий и низкий риск) и калибровке (соответствию предсказанных вероятностей наблюдаемым частотам). Пятый — внутренняя валидация: бутстреппинг или кросс-валидация позволяют оценить стабильность модели и скорректировать оптимизм оценок. Шестой — адаптация и улучшение: при необходимости модель пересматривается, добавляются предикторы, перекалибруются коэффициенты. Седьмой — внедрение и оценка влияния: после успешной внешней валидации модель внедряется в клиническую практику, где её воздействие на принятие решений и исходы оценивается в рандомизированных исследованиях [123].

Одним из фундаментальных требований построения регрессионных прогностических моделей служит правило EPV (events per variable) — не менее 10 событий на каждый предиктор при логистической и Кокс-регрессии. Несоблюдение этого правила приводит к нестабильным, смещённым оценкам коэффициентов и переобучению модели [124]. Иллюстративный пример: при разработке PELD (884 пациента, 6 финальных предикторов) соотношение событий на переменную оказалось методологически приемлемым. Модели с малым EPV (менее 5–7) требуют обязательного упоминания этого ограничения в публикации. Стандартом работы с пропущенными данными в прогностическом моделировании считается множественная импутация (multiple imputation). Подход позволяет сохранить статистическую мощность и избежать смещения, характерного для исключения

наблюдений с пропусками. Руководства TRIPOD требуют явного описания метода обработки пропущенных данных в каждой публикации [125].

1.2.2 Статистические методы разработки моделей

Логистическая регрессия — наиболее широко применяемый метод для прогнозирования бинарных исходов в медицине. С помощью логит-функции линейная комбинация предикторов преобразуется в вероятность от 0 до 1. Модель выражает ожидаемый исход через логарифм отношения шансов (odds ratio, OR), а затем обратным преобразованием переводит его в вероятность события. Коэффициенты подбираются методом максимального правдоподобия; после расчёта каждый коэффициент интерпретируется через отношение шансов: $OR > 1$ указывает на повышение вероятности исхода, $OR < 1$ — на её снижение. Метод получил широкое распространение в 1960–1970-е годы в работах ряда биостатистиков, в том числе Д.Р. Кокса, а также в работах других исследователей, применивших его к анализу медицинских и социальных данных. Сегодня логистическая регрессия остаётся стандартным инструментом оценки риска в биомедицинских исследованиях — во многом благодаря наглядности результатов и относительной простоте интерпретации. Практически все прогностические шкалы, рассматриваемые в настоящем разделе, разработаны именно с её применением [126].

Главное допущение метода — пропорциональность рисков (proportional hazards assumption): отношение интенсивностей между любыми двумя группами остаётся постоянным во времени. Нарушение этого допущения требует применения расширенных моделей или стратификации [127]. Отдельного упоминания заслуживает проблема конкурирующих рисков. В листе ожидания на трансплантацию пациент может умереть до трансплантации, получить орган, улучшиться и быть деактивирован либо переведён в другой центр. Исходы 2–4

представляют собой конкурирующие риски для исхода 1 (смерть без трансплантации): при их наступлении возможность наблюдать первичный исход необратимо устраняется. Применение стандартного анализа Каплана–Мейера или Кокс-регрессии в такой ситуации систематически переоценивает вероятность смерти, поскольку цензурирует пациентов, получивших трансплантат, как «выбывших». В такой ситуации корректно использовать модель субраспределения рисков Fine–Gray — она напрямую учитывает конкурирующие исходы [128]. Шкалы MELD и PELD создавались, когда эта методология ещё не вошла в рутинную практику. Данное ограничение обеих моделей хорошо известно и должно учитываться при их современной интерпретации. Следующий этап развития прогностического моделирования — методы машинного обучения. Среди наиболее востребованных алгоритмов — случайные леса (random forest), градиентный бустинг (gradient boosting), метод опорных векторов (support vector machines, SVM) и нейронные сети [129]. Случайные леса — это метод, представляющий собой ансамбль деревьев решений. Каждое дерево обучается на случайной подвыборке наблюдений (так называемый бутстрэп-набор). При каждом разбиении узла выбирается случайное подмножество признаков. Усреднение предсказаний по всему ансамблю снижает дисперсию и повышает устойчивость к выбросам. Метод хорошо работает со смешанными данными — числовыми и категориальными. У случайных лесов есть и другое преимущество: они позволяют оценить важность предикторов через показатель «снижения неоднородности» [129].

Методы машинного обучения представляют следующий шаг в развитии прогностического моделирования. Среди наиболее востребованных алгоритмов — случайные леса (random forest), градиентный бустинг (gradient boosting), метод опорных векторов (support vector machines, SVM) и нейронные сети [129]. Случайные леса строятся как ансамбль деревьев решений: каждое дерево обучается на случайной подвыборке наблюдений (bootstrap sample), а при каждом разбиении

узла выбирается случайное подмножество признаков (feature subsampling). Усреднение предсказаний по всему ансамблю снижает дисперсию и повышает устойчивость к выбросам. Метод хорошо работает со смешанными данными — числовыми и категориальными. Дополнительное преимущество случайных лесов — возможность оценить важность предикторов через показатель «снижения неоднородности» [129]. Градиентный бустинг, в частности реализации XGBoost и LightGBM, последовательно строит деревья, каждое из которых корректирует остаточные ошибки предшествующего; это обеспечивает высокую предсказательную точность, а регуляризация (L1/L2) позволяет контролировать переобучение. Нейронные сети — от простых однослойных архитектур до глубоких — предназначены для задач с большим объёмом данных и сложными нелинейными зависимостями [130].

Алгоритмы машинного обучения не лежат в основе ни одной из клинических прогностических шкал, представленных в данном разделе. Причины этого кроются в двух основных обстоятельствах. С одной стороны, хронологические: подавляющее большинство инструментов было разработано до того, как большие медицинские данные стали рутиной. С другой — методологические: регрессионные модели обеспечивают прозрачность коэффициентов, что для практического врача нередко важнее прироста точности. Два крупных исследования показали, что в задачах прогнозирования исходов трансплантации алгоритмы машинного обучения не демонстрируют клинически значимого превосходства над регрессионными методами [131, 132]. Систематический обзор Bhat и соавт. обобщил текущий статус применения искусственного интеллекта, машинного и глубокого обучения в трансплантации печени и отдельно выделил проблему воспроизводимости и недостаточной внешней валидации большинства опубликованных моделей [133]. Систематический обзор Haller и соавт. выявил, что 94 % прогностических моделей для трансплантации печени от прижизненного донора имеют высокий риск

систематического смещения по шкале PROBAST — что подчёркивает необходимость строгости методологии как для традиционных, так и для машинного обучения [134]. Методы, основанные на алгоритмах машинного обучения, активно исследуются в трансплантологии, однако их широкое внедрение в рутинную практику требует решения проблем воспроизводимости, интерпретируемости и проспективной валидации.

1.2.3 Стандарты оценки качества моделей:

PROGRESS, TRIPOD, CHARMS

Инициатива PROGRESS (Prognosis Research Strategy — стратегия исследований в области прогноза) сформулировала концептуальную стратегию для всей области прогностических исследований [135, 136, 137, 138]. Четыре связанные публикации 2013 года охватывают: общую схему прогностических исследований [135], методологию изучения прогностических факторов [136], принципы разработки моделей [137] и стратегию стратифицированной медицины [138]. Оценка качества модели согласно PROGRESS включает три уровня: разработку, валидацию и анализ клинического воздействия. Для успешной разработки авторы требуют использования высококачественных данных, строгих статистических методов и мер против переобучения. Валидация должна включать как внутреннюю проверку (кросс-валидация, бутстреппинг), так и внешнюю — на независимых выборках, желательно из других центров и популяций. Третий уровень — оценка влияния на принятие решений и реальные исходы — требует специально спланированных рандомизированных исследований [137]. Авторы PROGRESS особо подчёркивают важность сосредоточения усилий на валидации, адаптации и обновлении существующих моделей — в противовес непрекращающемуся потоку новых, невалидированных шкал.

Руководство TRIPOD (Transparent reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis), опубликованное в 2015 году, предлагало 22-пунктный чек-лист для прозрачной отчётности о разработке, валидации и обновлении предсказательных моделей [125]. Чек-лист охватывал все ключевые аспекты: постановку целей, характеристику популяции, описание предикторов и исходов, методы обработки пропущенных данных, статистические подходы, показатели производительности модели, ограничения и интерпретацию результатов. В апреле 2024 года опубликована принципиально обновлённая версия — TRIPOD[139]. Чек-лист расширен с 22 до 27 основных пунктов (52 подпункта суммарно) и включает специальные позиции для моделей с компонентами машинного обучения: описание интерпретируемости, анализ ошибок измерения, прозрачность данных обучения и требования к воспроизводимости кода. TRIPOD служит единым руководством для отчётности как о регрессионных моделях, так и о моделях, основанных на методах машинного обучения, и де-факто заменяет версию 2015 года в качестве действующего стандарта.

В совокупности TRIPOD и CHARMS создают замкнутый цикл контроля качества: первый гарантирует прозрачность первичной публикации, второй — воспроизводимость её интерпретации во вторичных работах.

1.2.4. Дискриминация и калибровка

Два ключевых критерия производительности прогностической модели — дискриминация и калибровка — отражают принципиально разные аспекты её поведения. Дискриминация характеризует способность модели разделять пациентов с высоким и низким риском. Стандартная мера — площадь под ROC-кривой (AUCROC): значение 0,5 соответствует случайному угадыванию, 1,0 — идеальному разделению. Значения $AUC \geq 0,75$ считаются клинически приемлемыми, $\geq 0,80$ — хорошими. Для временных исходов (время до события) используется индекс конкордантности (с-статистика), концептуально аналогичный AUCROC [142]. Калибровка оценивает точность предсказанных абсолютных вероятностей —

насколько предсказанный риск 30 % соответствует реальной частоте событий среди пациентов с таким расчётным показателем.

1.2.4 Дискриминация и калибровка

Два ключевых критерия производительности прогностической модели — дискриминация и калибровка — отражают принципиально разные аспекты её поведения. Дискриминация характеризует способность модели разделять пациентов с высоким и низким риском. Стандартная мера — площадь под ROC-кривой (AUCROC): значение 0,5 соответствует случайному угадыванию, 1,0 — идеальному разделению. Значения $AUC \geq 0,75$ считаются клинически приемлемыми, $\geq 0,80$ — хорошими. Для временных исходов (время до события) используется индекс конкордантности (с-статистика), концептуально аналогичный AUCROC [142]. Калибровка оценивает точность предсказанных абсолютных вероятностей — насколько предсказанный риск 30 % соответствует реальной частоте событий среди пациентов с таким расчётным показателем. Для оценки калибровки применяют тест Хосмера–Лемешоу, кривые калибровки и современный подход «flexible calibration», предпочтительный при больших выборках. Центральное ограничение теста Хосмера–Лемешоу: при большой выборке он практически всегда даёт $p < 0,05$ даже при незначительных отклонениях (низкая специфичность), при малой выборке — имеет недостаточную мощность. Модель с высокой дискриминацией, но плохой калибровкой может верно ранжировать пациентов по относительному риску, систематически переоценивая или недооценивая абсолютный риск [143].

Помимо дискриминации и калибровки, оценка клинической полезности модели включает анализ кривых принятия решений (decision curve analysis, DCA) [144], позволяющий измерить реальную пользу от применения модели при различных пороговых значениях. Полноценная оценка модели предполагает и

измерение её влияния на реальную клиническую практику — через рандомизированные испытания или прагматические исследования. Отдельную угрозу для долгосрочной применимости модели несёт временной дрейф (*temporal drift*): по мере изменения клинической практики, хирургической техники и критериев отбора пациентов дискриминирующая способность шкал, разработанных на исторических данных, закономерно снижается. Shaffer и соавт. показали, что все крупные послеоперационные шкалы трансплантации печени демонстрируют снижение значения с-статистики при применении к данным современной эпохи [145]. Это подчёркивает необходимость периодического обновления (рекалибровки) прогностических моделей.

1.2.5 Примеры успешных клинических моделей

Общие закономерности, прослеживающиеся в наиболее используемых прогностических шкалах, позволяют сформулировать несколько принципов, отличающих «удачную» модель от хорошего, но невостребованного статистического построения.

Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) создавалась с целью получить простой, воспроизводимый инструмент количественной оценки и динамического мониторинга органной дисфункции у реанимационных пациентов [146]. Модель разрабатывалась на ретроспективной когорте из 1643 пациентов с сепсисом из базы данных European/North American Study of Severity Systems (ENAS), включавшей 16 центров. Исследователи ограничились шестью органами системами — дыхательной, сердечно-сосудистой, печёночной, коагуляционной, мочевыделительной и центральной нервной, — а для каждой выбрали один главный параметр: PaO_2/FiO_2 , потребность в вазопрессорах, уровни тромбоцитов, билирубина, шкала комы Глазго и креатинин. Пороговые значения переводились в

баллы 0–4 так, чтобы каждый уровень отражал прогрессивное ухудшение функции органа. Конкурентным преимуществом SOFA стала программа валидации. Внутренняя проверка началась сразу после разработки — в тех же 16 центрах шкала применялась ко всем пациентам ОРИТ с длительностью пребывания более 48 часов. Крупнейшее внешнее валидационное исследование, SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients) 2006 года (3000 пациентов из 24 европейских стран), окончательно установило интернациональную применимость шкалы [147]. В последующие десятилетия SOFA прошла валидацию на азиатских популяциях, встроена в критерии сепсиса Sepsis-3 и рекомендована авторитетными мировыми реаниматологическими сообществами.

Каждый из пяти факторов — нарушение сознания (C), уровень мочевины > 7 ммоль/л (U), частота дыхания > 30 /мин (R), снижение артериального давления (B) и возраст ≥ 65 лет — вносит равный вклад (1 балл). Внутренняя валидация показала AUC около 0,80, что подтвердило высокую дискриминирующую способность шкалы [148, 149]. Включение CURB-65 в европейские рекомендации по внебольничной пневмонии обеспечило её широкое клиническое внедрение. С методологической точки зрения интересно, что авторы намеренно отказались от взвешивания переменных. Пороговые значения были заимствованы из уже существующих шкал — это ускорило разработку и опиралось на клинический опыт более ранних инструментов. Шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) — оценочный инструмент тяжести неврологического дефицита при ишемическом инсульте — разработана Brott и соавт. в 1989 году [150]. Алгоритм её создания отличается тем, что предикторы отбирали не статистически, через экспертный консенсус, что сегодня достаточно трудно представить. Авторы взяли за основу параметры из уже существовавших шкал (Торонто, Оксбери, Цинциннати), дополнив их пунктами из Эдинбургской шкалы комы. Пилотный этап на 10 пациентах уточнил формат оценки; затем шкала

тестировалась на 65 пациентах с острым инфарктом мозга. Несмотря на отсутствие формального статистического отбора предикторов, шкала, разработанная более 35 лет назад, остаётся стандартом неврологической оценки при инсульте в большинстве стран мира. NIHSS показывает важный принцип. Даже эмпирически собранные шкалы могут долго служить в клинической практике, в том случае, если охватывают значимые области, дают воспроизводимые результаты и рано включаются в клинические рекомендации. APACHE III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III) — третья генерация американской системы прогнозирования летальности в интенсивной терапии [151]. Для её разработки набрали колоссальное количество данных на основании анализа 17 440 пациентов из 40 стационаров. Это была одна из крупнейших обучающих выборок среди прогностических моделей.

APACHE III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III) — третья генерация американской системы прогнозирования летальности в интенсивной терапии [151]. Для её разработки было рекрутировано 17 440 пациентов из 40 стационаров — одна из крупнейших обучающих выборок в истории прогностического моделирования. Выборка разделена на обучающую и валидационную в соотношении 1 : 1. Многофакторный регрессионный анализ выявил негативные предикторы; пороговые значения определялись эмпирически. Каждому диапазону присваивался вес на основе отношения шансов из многофакторного анализа. Для части предикторов тестировалось сглаживание кубическими сплайнами, однако прироста предсказательной силы оно не дало. Внутренняя валидация проводилась параллельно с подбором предикторов.

Анализ рассмотренных шкал позволяет выделить несколько общих характеристик. Каждая из них формулировалась для чётко определённой клинической задачи: оценка органной дисфункции в ОРИТ (SOFA), стратификация тяжести пневмонии (CURB-65), оценка неврологического дефицита при инсульте (NIHSS), предсказание летальности в ОРИТ (APACHE III). Чёткость конечной точки,

ограниченная целевая популяция и предметная значимость предикторов — три составляющие клинической постановки задачи, которые прямо влияют на возможность валидации и практического применения. Все рассмотренные шкалы прошли многоэтапную валидацию — от внутренней до внешней многоцентровой, и, чаще всего, международной. Именно программа валидации, а не совершенство методов разработки, в конечном счёте определяет доверие к модели. Шкалы отличаются практической простотой расчёта, а признание профессиональными сообществами и включение в клинические рекомендации формируют «самоподдерживающийся» цикл верификации. Методы машинного обучения не применялись ни в одной из рассмотренных здесь шкал.

1.2.6 Прогностические модели в трансплантации печени

Трансплантация печени — область, где прогностические инструменты охватывают каждый этап клинического процесса: от формирования листа ожидания до долгосрочного мониторинга реципиента. Ниже представлен систематизированный анализ наиболее значимых шкал.

1.2.6.1 Предоперационные модели оценки тяжести реципиента

Шкала Child–Turcotte–Pugh (СТП) — старейший инструмент стратификации тяжести цирроза печени, сохраняющий клиническое применение и сегодня. Её история охватывает три этапа: эмпирические критерии Child и Turcotte 1964 года [152], усовершенствованная редакция Pugh и соавт. 1973 года [153] и современная форма шкалы. Исходная версия Child и Turcotte разрабатывалась для оценки операционного риска при портокавальном шунтировании у больных циррозом. Авторы предложили пять параметров — уровни билирубина, альбумина, наличие

асцита, энцефалопатии и нутритивный статус — и разграничили пациентов на три прогностических класса (А, В, С). В 1973 году Pugh и соавт. заменили нутритивный статус протромбиновым временем, поскольку последнее обеспечивало лучшую воспроизводимость [153]. Шкала не имеет формальной деривационной когорты в современном понимании — она построена на экспертных рассуждениях и небольших клинических сериях. Тем не менее СТР широко применяется для оценки хирургического риска при циррозе, в первую очередь при абдоминальных операциях. В листах ожидания на трансплантацию СТР была вытеснена MELD начиная с 2002 года. Ограничения СТР широко известны: порядковые переменные (асцит, энцефалопатия) вводят субъективный компонент, затрудняющий воспроизводимость; равный вес всех пяти параметров не отражает их реального вклада в прогноз; пороговые значения показателей выбраны произвольно и не основаны на современных статистических методах. Систематические обзоры подтверждают более низкую дискриминирующую способность СТР по сравнению с MELD [154, 155] с AUCROC для предсказания 90-дневной и 1-летней летальности в диапазоне 0,68–0,76.

На первом Malinchoc и соавт. (2000) создали исходную модель для оценки риска смертности после TIPS-процедуры на когорте 231 пациента [156]. На втором этапе Kamath и соавт. (2001) адаптировали имеющуюся формулу для прогнозирования 90-дневной летальности больных с терминальной стадией заболеваний печени различной этиологии, а затем валидировали её на четырёх независимых когортах [157]. Конечная формула включает три лабораторных параметра: МНО, уровни билирубина и креатинина:

$$\text{MELD} = 3,78 \times \ln(\text{билирубин [мг/дл]}) + 11,2 \times \ln(\text{МНО}) + 9,57 \times \ln(\text{креатинин [мг/дл]}) + 6,43.$$

Значения усекаются снизу на уровне 1 мг/дл, сверху — на уровне 4 мг/дл для креатинина. Шкала принята UNOS/OPTN в качестве обязательного инструмента

приоритизации в листах ожидания США в 2002 году [74]. Внешняя валидация проведена на многочисленных независимых когортах, включая европейские регистры, что подтвердило её воспроизводимость и обобщаемость. С-статистика MELD в деривационной и валидационных когортах составила около 0,83–0,87.

MELD 3.0 разработан Kim и соавт. (2021) на основании анализа данных реестра UNOS (около 100 000 пациентов) [159]. Формула:

$$\text{MELD 3.0} = 4,56 \times \ln(\text{билирубин}) + 0,82 \times (137 - \text{Na}) - 0,24 \times (137 - \text{Na}) \times \ln(\text{билирубин}) + 9,09 \times \ln(\text{МНО}) + 11,14 \times \ln(\text{креатинин}) + 1,85 \times (\text{если женщина}) + 1,33 \times (\text{если женщина}) + 7$$

Главное нововведение — поправочный коэффициент для пациентов женского пола, призванный устранить выявленную систематическую недооценку смертности у женщин при оригинальном MELD [159]. С-статистика MELD 3.0 составила 0,869 против 0,860 у MELD-Na в деривационной когорте. MELD 3.0 принят UNOS/OPTN в США в 2022 году; Eurotransplant продолжает использовать MELD-Na. Внешняя валидация в восточноазиатской популяции (Yoo и соавт., 2023) показала более умеренную с-статистику — 0,738 [160]. Ge и соавт. обобщили ограничения традиционного MELD-подхода и обозначили перспективы его эволюции, включая введение динамических маркеров и применение непрерывных аллокационных моделей взамен дискретных пороговых значений [161].

PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease — педиатрическая шкала терминальных заболеваний печени) разработана McDiarmid и соавт. (2002) как педиатрический аналог MELD [75]. Деривационная когорта — 884 пациента из регистра SPLIT (Studies of Pediatric Liver Transplantation). Методом Кокс-регрессии выявлено шесть независимых предикторов риска смерти в листе ожидания до трансплантации: общий билирубин, МНО, альбумин, наличие ростовой задержки и возраст менее 1 года. Соответствующее уравнение:

$$PELD = 0,480 \times \ln(\text{билирубин [мг/дл]}) + 1,857 \times \ln(\text{МНО}) - 0,687 \times \ln(\text{альбумин [г/дл]}) + 0,436 \times (\text{если ростовая задержка}) + 0,667 \times (\text{если возраст} < 1 \text{ года})$$

С-статистика составила 0,84. Шкала принята UNOS/OPTN для приоритизации детей до 12 лет в 2002 году. В 2023 году UNOS/OPTN обновила алгоритм, введя PELD-Cr — вариант с учётом почечной функции на основе цистатина С у детей [162]. Это изменение направлено на устранение одного из ключевых ограничений оригинальной PELD.

1.2.6.2 Модели донорского риска и комбинированные модели «донор–реципиент»

DRI (Donor Risk Index — индекс донорского риска) предложен Feng и соавт. (2006) для количественной оценки вклада характеристик донора в риск утраты трансплантата [163]. Разработан на данных реестра UNOS (около 18 000 трансплантаций). Включает предикторы: возраст донора, тип смерти мозга, раса, рост, региональная или локальная аллокация донорских органов, а также холодовая ишемия. С-статистика составляет около 0,61–0,64, что отражает ограниченную дискриминирующую способность донорских факторов в изоляции от характеристик реципиента. DRI применяется преимущественно как исследовательский инструмент при анализе «расширенных критериев донора».

BAR Score (Balance of Risk — баланс рисков) разработан Dutkowski и соавт. (2011) на основании данных регистра Eurotransplant как инструмент, оценивающий совместный вклад характеристик донора и реципиента [164]. Создан по данным около 200 центров в рамках Eurotransplant с использованием логистической регрессии. Включает: возраст донора, холодовую ишемию, возраст реципиента, MELD, повторную трансплантацию и потребность в жизнеобеспечении перед операцией. AUC в деривационной когорте составила около 0,68; шкала валидирована в ряде европейских центров. Применяется отдельными центрами для

оценки соответствия пары «донор–реципиент», однако в международные рекомендации не включена.

1.2.6.3 Послеоперационные модели ранней функции трансплантата

Критерии EAD (Early Allograft Dysfunction — ранняя дисфункция трансплантата) предложены К. Olthoff и соавт. (2010) [165]. Деривационная когорта включала 297 пациентов из трёх центров. Критерии основаны на биохимических маркерах в первые семь послеоперационных суток: билирубин ≥ 10 мг/дл на 7-е сутки, МНО $\geq 1,6$ на 7-е сутки, АЛТ или АСТ > 2000 МЕ/л в первые 7 суток. Авторы не ставили целью установление новых пороговых значений — работа проверяла лишь прогностическую ценность уже существовавших критериев из более ранних исследований, что упрощало дизайн. ROC-анализ использовали для оценки предсказательной способности каждой переменной: комбинация всех трёх параметров имела наивысшую дискриминационную способность ($AUC = 0,78$) по сравнению с отдельными компонентами (AUC для изолированного билирубина составил $0,63$). К числу значимых факторов риска ранней дисфункции, по результатам многофакторного анализа, отнесены возраст донора > 45 лет ($OR = 3,12$) и величина MELD на момент операции ($OR = 1,44$ на каждые 10 баллов) [165]. EAD широко применяется как стандартная дефиниция дисфункции в клинических исследованиях, однако бинарный характер шкалы может ограничивать её чувствительность применительно к конечной точке исследования.

SOFT Score (Survival Outcomes Following Liver Transplantation) разработан Rana и соавт. в 2008 году для предсказания выживаемости пациентов в течение 3 месяцев после трансплантации [166]. Шкала учитывает широкий спектр предикторов — со стороны реципиента (MELD, возраст, повторная трансплантация, наличие гепатоцеллюлярного рака, статус портальной гипертензии) и со стороны донора.

SOFT задуман как более мощный предиктор послеоперационного исхода по сравнению с предоперационными шкалами. Валидирован на данных реестра UNOS; применяется преимущественно в исследовательском контексте.

L-GrAFT (Liver Graft Assessment Following Transplantation) — шкала ранней функции трансплантата, предложенная Agopian и соавт. в 2018 году [167]. В отличие от бинарных EAD-критериев, L-GrAFT представляет собой непрерывную шкалу, основанную на динамике АЛТ, общего билирубина и МНО в первые семь дней после операции. Шкала валидирована в многоцентровом исследовании. Более высокая предсказательная точность по сравнению с EAD-критериями делает L-GrAFT перспективным инструментом как в клинической практике, так и в качестве чувствительной конечной точки в клинических обсервационных исследованиях.

MEAF (Model for Early Allograft Function), разработанный Pareja и соавт. в 2015 году, позволяет проводить непрерывную градуировку ранней дисфункции трансплантата [168]. Шкала включает три компонента — максимальное значение АЛТ в первые три дня, общий билирубин на 7-е сутки и МНО на 7-е сутки, — агрегированные в математическую формулу с логарифмической шкалой. MEAF показала хорошую корреляцию с исходами трансплантации и может применяться как альтернатива EAD-критериям в исследованиях, требующих непрерывной конечной точки.

ABC (AST, Bilirubin, Coagulation factor) — прогностическая модель выживаемости трансплантата, предложенная Rhu J. и соавт. в 2021 году [169] в когорте 1512 взрослых реципиентов трансплантата печени (1153 живых донорских и 359 трупных), оперированных в Samsung Medical Center в 2004–2018 годах. Модель построена на основе Сох-регрессии и включает три послеоперационных лабораторных показателя — максимальное значение АСТ за 7 суток, максимальный уровень общего билирубина и максимальное значение МНО за 3–7-е сутки (все с логарифмическим преобразованием). С-индекс составил 0,73 (95% ДИ 0,67–0,79) для

живых донорских и 0,74 (95% ДИ 0,65–0,83) для трупных трансплантатов, что значительно превосходит MEAF (0,69) и бинарные EAD-критерии (0,66). Время-зависимый AUC через 4 недели после трансплантации достигал 0,93–0,94. ABC расширяет инструментарий непрерывной оценки ранней функции трансплантата и претендует на универсальность как для живых, так и для трупных доноров.

ID2EAL (Insulin-dependent diabetes, Donor type, cause of Death, sErum creatinine, Age, height, weight/Length) — модель оценки качества донорского органа на момент предложения, разработанная Asrani S.K. и соавт. в 2022 году [170] на национальных данных SRTR (29 127 взрослых реципиентов первичной трансплантации печени, США, 2013–2019). В отличие от классических послеоперационных шкал (L-GrAFT, MEAF, ABC), ID2EAL использует исключительно донорские параметры, доступные до операции: инсулинзависимый сахарный диабет, тип донора (DCD/DBD), цереброваскулярная причина смерти, креатинин сыворотки, возраст, рост и масса тела донора. Модель построена методом Cox-регрессии с обратной селекцией предикторов и валидирована бутстрэпом (300 итераций). По дискриминации ID2EAL превзошёл классический Donor Risk Index (DRI) в современной эре аллокации органов, особенно в когорте 2017–2019 годов; относительный риск 1-летней потери трансплантата при различных сценариях донор-реципиентного матчинга варьировал от 1,15 до 3,5. ID2EAL рассматривается как кандидат для использования в системе непрерывного распределения донорских органов и для предметного обсуждения донорского риска с пациентами на этапе принятия решения.

EASE (Early Allograft Failure Simplified Estimation) разработана Avolio и соавт. в 2020 году для предсказания ранней несостоятельности печёночного трансплантата в течение 90 дней после операции [171]. В отличие от EAD, L-GrAFT и MEAF, EASE учитывает не только биохимические маркеры, но и периоперационные факторы. Деривационная когорта включала 1609 пациентов (Италия, 2016–2017); внешняя

валидация проводилась на британской когорте ($n = 538$, 2016–2017). С-статистика составила 0,87 в деривационной и 0,78 во внешней валидационной когорте для 90-дневной выживаемости. Модель включает 8 предикторов (17 измерений): балл MELD на момент трансплантации, объём перелитых эритроцитов в периоперационном периоде, ранний тромбоз сосудов (1–10-е сутки), площадь под кривой квадрата натуральных логарифмов АСТ на 1-, 2-, 3-, 7- и 10-е сутки, динамика тромбоцитов (уровень и тренд на 1-, 3-, 7- и 10-е сутки), динамика билирубина (тренд на 1-, 3-, 7- и 10-е сутки) и объём трансплантирующего центра. Немецкое многоцентровое исследование показало, что EASE превосходит L-GrAFT в ряде сценариев предсказания ранней несостоятельности. EASE — прямой конкурент L-GrAFT и MEAF по клиническому назначению и дополняет картину доступного инструментария в этой области.

1.2.6.4 Прогностические модели в трансплантационной онкологии

Прогностические инструменты в трансплантационной онкологии образуют отдельный методологический класс, основанный на критериях стадирования и опухолевых маркерах. Миланские критерии (одна опухоль ≤ 5 см или не более трёх опухолей ≤ 3 см, без сосудистой инвазии и экстрапечёночных метастазов) остаются мировым стандартом отбора пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой для трансплантации [172, 173]. Калифорнийские критерии (UCSF) расширяют миланские при сопоставимой выживаемости реципиентов [174, 175]. Metroticket 2.0 предлагает более гибкую непрерывную оценку суммарной опухолевой нагрузки при гепатоцеллюлярной карциноме [176, 177]. Опыт salvage-трансплантации при ГЦК после ранее перенесённой резекции печени в российских центрах также подтверждает применимость международных критериев отбора [178]. В опухолевой трансплантологии применяются также Мейо-критерии для холангиокарциномы и

Oslo-шкала для оценки поражения печени метастазами колоректального рака. Долгосрочные результаты трансплантации при ГЦК в российских специализированных центрах в целом согласуются с международными данными [179]. Детальный анализ онкологических шкал выходит за рамки настоящего раздела, поскольку их методологическая основа принципиально отличается от шкал, оценивающих органную дисфункцию.

1.2.6.5 Педиатрические прогностические инструменты

Несмотря на то что PELD остаётся основным валидированным педиатрическим инструментом для листа ожидания, шкала имеет существенные ограничения. Она не учитывает ряд педиатрически специфичных факторов — в частности, холестатические заболевания, острую печёночную недостаточность у детей и метаболические болезни, — а её предсказательная точность в ряде подгрупп (прежде всего у новорождённых и детей до года) ниже, чем у взрослых при MELD. Количественное подтверждение этому: Chang и соавт. показали с-статистику 0,84 при систематическом занижении 90-дневной летальности на 17 % [180]. Кроме того, в PELD намеренно отсутствует компонент почечной функции — признанное ограничение шкалы в сравнении с MELD. PELD не предназначена для послеоперационного мониторинга функции трансплантата, что ограничивает её применимость одним этапом клинического пути.

В-третьих, включение IL-1 β ограничивает применимость шкалы в центрах, где этот показатель не входит в стандартный послеоперационный мониторинг. Тем не менее ASPELT является, фактически, первым шагом к специализированному педиатрическому инструменту послеоперационной оценки. Ранние документы, предложившие первые минимальные критерии включения взрослых пациентов в лист ожидания на трансплантацию печени, заслуживают отдельного упоминания.

Консенсусный отчёт Lucey и соавт., подготовленный американскими обществами трансплантологии и гепатологии в середине 1990-х годов, впервые формально связал клинические и лабораторные пороги с правом на внесение в лист ожидания [182]. Для оценки динамики тяжести пациента в листе ожидания позднее был предложен показатель DeltaMELD, то есть просто динамика изменения балла MELD за фиксированный интервал времени. Нюо и соавт. показали, что DeltaMELD несёт дополнительную прогностическую информацию по сравнению с исходным MELD и классической CTP [183]. Обе работы важны с точки зрения своей методологии. Это первые примеры дискуссии о динамическом прогнозировании, которая позднее нашла своё отражение и в MELD 3.0, и в других аллокационных моделях. Сводная характеристика рассмотренных шкал приведена в таблице 1.

Исторический обзор был бы неполон без упоминания ранних документов, закреплявших минимальные критерии включения взрослых пациентов в лист ожидания на трансплантацию печени. Консенсусный отчёт Lucey и соавт., подготовленный американскими обществами трансплантологии и гепатологии в середине 1990-х годов, впервые формально связал клинические и лабораторные пороги с правом на внесение в лист ожидания [182]. Позднее для оценки динамики тяжести пациента в листе ожидания был предложен показатель DeltaMELD — изменение балла MELD за фиксированный временной интервал; Нюо и соавт. показали, что DeltaMELD обладает дополнительной прогностической информацией по сравнению с исходным MELD и классической CTP [183]. Обе работы сохраняют методологическую ценность как ранние примеры дискуссии о динамическом прогнозировании, позднее развернувшейся вокруг MELD 3.0 и аллокационных моделей.

Сводная характеристика рассмотренных шкал приведена в таблице 1.

Таблица 1 — Прогностические модели, применяемые в трансплантации печени

Шкала	Год	Тип	n (деривация)	Метод	С-стат / AUC	Внешняя валидация	Статус в рекомендациях
CTP (Child–Turcotte–Pugh)	1964/1973	Предоперационная, реципиент	Экспертная разработка (Univ. of Michigan, 1964; King's College Hospital, 1973)	Экспертный консенсус (5 переменных, без многофакторного анализа)	AUC 0,68–0,76	Многочисленные ретроспективные валидации (>50 лет)	Оценка хирургического риска при циррозе; в листах ожидания вытеснена MELD с 2002 г.
MELD	2001	Предоперационная, реципиент	4 валидационные когорты, n = 2278 (282 стационарных + 489 амбулаторных + 326 ПБЦ + 1179 исторических)	Линейная регрессия по ln(билирубин), ln(МНО), ln(креатинин), этиология	С 0,87 (0,82–0,92) стационарные; 0,80 амбулаторные; 0,87 ПБЦ; 0,78 исторические (3 мес.)	Внутренняя в 4 независимых когортах	Стандарт приоритизации OPTN с 27.02.2002; обязателен в Eurotransplant; вытесняется MELD–Na (2016) и MELD 3.0 (2023)
PELD	2002	Предоперационная, педиатрическая	SPLIT – 29 центров США/Канады; 884 смертей / 779 «смерть+ОРИТ»	Сох-регрессия (однофакторная + многофакторная); AUC ROC	AUC ROC PELD-3 = 0,92 (смерть, 3 мес.); 0,82 (смерть/ОРИТ)	Внутренняя (SPLIT); многоцентровая	Стандарт OPTN с 2002; обязателен для детей <12 лет; в 2023 г. обновлён до PELD–Na–Cr
DRI	2006	Предоперационная, донор	SRTR/UNOS, n = 20 023 ОТП взрослых (1998–2002); проспективная валидация n = 9882 (2002–2003)	Сох-регрессия с пошаговым отбором; 7 донорских + 1 транспортный фактор	ОШ/ОР по факторам (возраст ≥60: ОР 1,65; ДСС: ОР 1,51); агрегированный С-стат не приведён	Внешняя на проспективной когорте n = 9882	Базовый донорский индекс; основа для ET–DRI; используется при оценке расширенных критериев донора

Продолжение таблицы 1 — Прогностические модели, применяемые в трансплантации печени

Шкала	Год	Тип	n (деривация)	Метод	С-стат / AUC	Внешняя валидация	Статус в рекомендациях
SOFT Score	2008	Предо-/периоперационная	UNOS, n = 21 673 ОТП взрослых (03.2002–08.2006)	Однофакторная + многофакторная логистическая регрессия; 18 факторов риска	AUC 0,70 (95% ДИ 0,69–0,71); P-SOFT 0,69 (0,67–0,70)	Внутренняя (UNOS)	Преимущественно исследовательское использование
EAD (Olthoff)	2010	Послеоперационная (POD 7)	297 первичных ДСМ–ОТП, 3 центра США (2004–2005)	Многофакторная логистическая регрессия + ROC; бинарное определение (б`илирубин ≥ 10 , или МНО $\geq 1,6$ на POD 7, или АСТ/АЛТ > 2000 за 7 сут.)	AUC 0,78 (смертность); 0,75 (потеря трансплантата); ОШ смерти 10,7 (3,6–31,9)	Внутренняя; впоследствии — десятки внешних валидаций	Стандартная дефиниция ранней дисфункции; эталон в исследованиях
BAR Score	2011	Предо-/периоперационная (донор + реципиент)	UNOS, n = 37 255 ОТП взрослых (2002–2010); собственная когорта Цюриха n = 233	Многофакторная регрессия; 6 переменных; шкала 0–27 баллов	С-стат 0,70 (UNOS, бутстрэп 500 $\times$); 10-fold cross-validation	Внутренняя бутстрэп + 10-fold CV; внешняя — Цюрих (n = 233)	Применяется в ряде европейских центров; превосходит SOFT, D-MELD, MELD, DRI
MEAF	2015	Послеоперационная (POD 1–3)	839 ОТП у 829 реципиентов (из 1026 последовательных), Hospital La Fe (Валенсия), 01.2003–12.2012	sPCA + многофакторный анализ; АЛТ $_{\max}$ + МНО $_{\max}$ за POD 1–3 + билирубин на POD 3; шкала 0–10	MEAF $> 8,5 \rightarrow$ ПНФ 40%; смертность 40,6% при MEAF > 8 (деривация)	Внешняя — University Hospital Cruces (Бильбао), n = 200	Альтернатива EAD при непрерывной конечной точке

Продолжение таблицы 1 — Прогностические модели, применяемые в трансплантации печени

Шкала	Год	Тип	n (деривация)	Метод	C-стат / AUC	Внешняя валидация	Статус в рекомендациях
L–GrAFT	2018	Послеоперационная (POD 1–10)	2008 первичных ОТП взрослых (из 2021), Dumont–UCLA (02.2002–06.2015)	Сох + многофакторная логистическая регрессия; ROC; бутстрэп 200×	C-стат 0,85 (внутр. бутстрэп 0,84); vs MEAF C 0,70 (p<0,001), vs EAD C 0,68 (p<0,001)	Многоцентровая (J Hepatol 2021): 3 центра США n = 3201 + COPE NMP n = 222	Динамический алгоритм; не включён в рутинные рекомендации
EASE	2020	Послеоперационная (POD 10 → POD 90)	1609 ОТП взрослых, мультицентровая итальянская база (2016–2017)	Логистическая регрессия (модель 9 из 9, отбор по C-стат); 8 ковариат	C-стат 0,87 (95% ДИ 0,83–0,91) для РПТ на POD 90; превосходит L–GrAFT, MEAF, EAD без перекрытия 95% ДИ	Внешняя — Великобритания, n = 538 (2 центра)	Идентификация раннего ретрансплантата; прямой конкурент L–GrAFT и MEAF
PELD–Cr (PELD–Na–Cr)	2021	Предоперационная, педиатрическая	OPTN/UNOS — 5111 детей (<12 лет), включённых в лист ожидания (2005 – 2017)	Линейные сплайны на компоненты PELD + натрий + креатинин; кросс-валидация AUC ROC	Кросс-валидированный AUC ROC = 0,854 vs 0,799 для оригинального PELD (90-дневная смертность в листе ожидания)	Кросс-валидация (OPTN)	Действует в политике OPTN с 14.02.2023

Продолжение таблицы 1 — Прогностические модели, применяемые в трансплантации печени

Шкала	Год	Тип	n (деривация)	Метод	С-стат / AUC	Внешняя валидация	Статус в рекомендациях
ASPELT	2024	Предоперационная, педиатрическая	2032 педиатрических реципиента (<12 лет), Renji Hospital (Шанхай), 01.2006–01.2020	Сох-регрессия + номограмма; бутстрэп; калибровочные кривые	С-индекс выживаемости трансплантата: 0,776 (1 г.) / 0,757 (3 г.) / 0,753 (5 л.) — выше PELD и CTP (p<0,05)	Внутренняя бутстрэп + калибровочные кривые	Первый педиатрический инструмент с многолетним прогнозом; требует внешней валидации

Примечание. CTP – Child–Turcotte–Pugh; MELD – Model for End–Stage Liver Disease; PELD – Pediatric End–Stage Liver Disease; DRI – Donor Risk Index; SOFT – Survival Outcomes Following Liver Transplantation; EAD – Early Allograft Dysfunction; BAR – Balance of Risk; MEAF – Model for Early Allograft Function; L–GrAFT – Liver Graft Assessment Following Transplantation; EASE – Early Allograft Failure Simplified Estimation; ASPELT – Allograft Survival after Pediatric Liver Transplantation; ДСМ – донорство после смерти мозга; ДСС – донорство после остановки сердца; ПНФ – первичная нефункция; AUC ROC – площадь под кривой ROC; С–стат – С–статистика (конкорданс); ОШ – относительный риск; ОР – отношение рисков; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; POD – послеоперационный день; sPCA – разреженный метод главных компонент; SPLIT – Studies of Pediatric Liver Transplantation; SRTR – Scientific Registry of Transplant Recipients; UNOS – United Network for Organ Sharing; OPTN – Organ Procurement and Transplantation Network; ПБЦ – первичный билиарный цирроз; COPE NMP – Consortium for Organ Preservation in Europe normothermic machine perfusion; ОТП – ортотопическая трансплантация печени; МНО – международное нормализованное отношение; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; РПТ – ранняя потеря трансплантата. Все характеристики приведены по оригинальным деривационным публикациям.

1.2.6.6 Дефицит специализированных педиатрических послеоперационных моделей

Педиатрический арсенал в трансплантации печени на сегодняшний день включает два инструмента, покрывающих разные клинические задачи: PELD (стратификация тяжести в листе ожидания) и ASPELT (долгосрочная выживаемость трансплантата). Этот арсенал не покрывает ни оценку ранней функции трансплантата (педиатрические аналоги EAD / L-GrAFT / MEAF / EASE отсутствуют), ни ряд специфических для педиатрии параметров (нормативы для неонатального периода, особенности метаболических болезней), ни задачи комплексного мониторинга качества жизни.

Причины недостаточного развития педиатрического прогностического моделирования многофакторны. Относительно малое абсолютное число трансплантаций у детей превращает формирование достаточных когорт в задачу для международных консорциумов. Педиатрические популяции неоднородны по этиологии (атрезия жёлчных протоков, метаболические болезни, острая печёночная недостаточность, онкологические показания), что требует либо специфических субгрупповых анализов, либо очень больших выборок. Применение взрослых шкал в детской практике — распространённый, но методологически некорректный суррогат: физиологические нормы, паттерны органной дисфункции и траектории восстановления у детей принципиально отличаются. У новорождённых и детей первого года жизни регуляция гемостаза, параметры почечной функции и нормативы билирубина существенно отличаются от показателей старших детей и взрослых. Ни одна из взрослых послеоперационных шкал (EAD, SOFT, L-GrAFT, MEAF, EASE) не проходила целенаправленной разработки или систематической валидации у детей. Пороговые значения биохимических параметров, разработанные для взрослых, не могут механически переноситься в педиатрическую практику без соответствующей адаптации и проспективной верификации.

Создание надёжных педиатрических инструментов требует объединения данных из нескольких международных центров в рамках хорошо спланированного многоцентрового исследования с заранее определёнными конечными точками и методологией, отвечающей стандартам TRIPOD. Внешняя валидация ASPELT и разработка педиатрических шкал ранней функции трансплантата — два приоритетных исследовательских направления, способных закрыть наиболее острые клинические пробелы. Разработка такой шкалы, специфической для педиатрической трансплантации печени, стала одной из мотивирующих задач настоящей работы [10].

Изложенный материал прослеживает путь от концептуальных основ прогностического моделирования до конкретных инструментов, применяемых в трансплантации печени. Это развитие демонстрирует несколько сквозных закономерностей, сохраняющих значимость независимо от того, создаётся ли шкала для реанимационного отделения или для педиатрической трансплантации. Методологическая строгость — необходимое, но не достаточное условие успешности шкалы. NIHSS, построенная на экспертных критериях, вошла в международные рекомендации и используется уже более трёх десятилетий; между тем многие статистически грамотно разработанные модели остаются невостребованными из-за сложности применения, множества показателей, низкой обобщаемости или отсутствия поддержки профессиональных сообществ. Внешняя валидация, поддержка руководящих органов и практическая простота — равноправные слагаемые клинической жизнеспособности модели.

Разграничение предсказания и причинно-следственного вывода принципиально важно не только теоретически, но и практически. Предиктор с высоким значением OR при логистической регрессии или HR при Кокс-регрессии — это маркер риска, а не обязательно мишень для вмешательства. Так, использование MELD как

основания для включения в лист ожидания обоснованно; попытки манипулировать значением балла по MELD без учёта клинической картины методологически некорректны. Концептуальная ясность, сформулированная Kent, Hendriksen и другими [122, 123], должна лежать в основе как создания прогностических инструментов, так и их последующего применения в клинической практике. Стандарты PROGRESS, TRIPOD и CHARMS заложили методологическую структуру, без которой накопление воспроизводимого знания в области прогностических моделей было бы невозможным [123, 124, 184, 126, 127, 128, 129, 131]. Их применение должно стать нормой как при разработке новых инструментов, так и при публикации систематических обзоров.

Ключевым пробелом, определяющим направленность дальнейших глав настоящей работы, остаётся дефицит специализированных прогностических инструментов для педиатрической трансплантации печени. Из всего описанного арсенала шкал лишь два — PELD и ASPELT — специфически адаптированы к детской популяции, причём каждая охватывает лишь один этап клинического пути и/или ограниченную возрастную группу. Ни одна из взрослых послеоперационных шкал (EAD, SOFT, L-GrAFT, MEAF, EASE) не проходила целенаправленной разработки или систематической валидации у детей. Создание таких инструментов способно существенно улучшить принятие клинических решений и результаты трансплантации печени у детей. Разработке и валидации эффективной валидированной шкалы, которая будет способствовать улучшению результатов трансплантации печени у детей, посвящены последующие главы настоящей диссертации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Основные этапы работы и дизайн исследования

Исследование представляет собой одноцентровое наблюдательное исследование, направленное на разработку прогностической модели риска. По своей структуре оно выполнено как ретроспективное когортное исследование: включены дети, перенесшие 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. Медицинская документация всех пациентов за указанный период анализировалась ретроспективно, с использованием проспективно формируемой базы данных. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом и соответствует требованиям Хельсинкской декларации 1975 г. с поправками. Учитывая ретроспективный характер работы, вмешательства в стандартный процесс лечения не проводились.

2.1.1 Описание ключевых этапов работы

Работа, посвящённая разработке комплексного подхода для прогнозирования и оценки рисков, а также адаптации существующей хирургической техники для минимизации послеоперационных рисков, состояла из трёх ключевых взаимосвязанных частей:

— Разработка оптимальной прогностической модели для педиатрической трансплантации печени, основанной на дооперационных характеристиках репрезентативной обучающей выборки, с поэтапным применением современных статистических методов обработки данных для выявления ключевых предикторов и присвоения им соответствующих балльных значений.

— Всесторонняя валидация модели с использованием внешней временной валидации на независимых данных, а также дополнительная оценка стабильности модели с применением кросс-валидации, метода бутстрэпа, анализа графиков калибровки и кривых принятия решений.

— Адаптация техники и периоперационного ведения пациентов с высоким хирургическим риском, подразумевающая изложение и анализ собственного многолетнего опыта ведущего трансплантационного центра.

После этого современными статистическими методами (подробнее в разделе 2.4) поэтапно выявляли значимые предикторы негативного исхода. Методом LASSO-регрессии этим предикторам присваивались балльные коэффициенты в соответствии с их значимостью. Второй этап — проверка модели. Она включала пять компонентов: внешнюю временную валидацию, кросс-валидацию, бутстрэп-анализ, оценку калибровки и анализ кривой принятия решений. Для внешней временной валидации использовали независимую выборку. В неё вошли 136 педиатрических пациентов, операции которым выполнены после завершения обучения и разработки модели. Такой подход позволил на новых данных оценить воспроизводимость предсказательной способности модели. Параллельно считали показатели дискриминационной способности — анализ ROC-кривой и площадь под ней (AUC ROC) [187]. Для модели также строили матрицу ошибок с расчётом её основных характеристик. Кросс-валидацию проводили путём объединения обучающей и валидационной выборок с последующим случайным разбиением на три подгруппы. Для каждой подгруппы повторно рассчитывали предсказательные характеристики. Это нужно для оценки стабильности модели при изменении обучающих данных. Дополнительно применяли бутстрэп с множественными повторениями: метод оценивает устойчивость модели за счёт многократного построения новых подвыборок. Этим же методом рассчитали доверительные интервалы дискриминационной способности [188]. Калибровку оценивали по

графику. Он отражает соответствие предсказанных моделью вероятностей фактической частоте событий в выборке, с расчётом среднеквадратичной и средней абсолютной ошибок. Клиническую значимость предсказаний оценивали по кривой принятия решений. Она определяет диапазон порогов вероятности, в котором модель даёт наибольшую практическую пользу [144]. Резюмируя вышесказанное, проверка модели объединила несколько независимых методов и дала всестороннюю оценку её предсказательных характеристик и устойчивости. На третьем этапе исследования провели анализ хирургических подходов. Цель — минимизация жизнеугрожающих осложнений на основе предикторов негативного исхода, выявленных на предыдущих этапах. В ходе работы изучены факторы, влияющие на частоту и выраженность осложнений после трансплантации печени у детей, и принципы их профилактики в клинической

Оценка калибровки с расчётом среднеквадратичной ошибки и средней абсолютной ошибки проводилась путём построения графика калибровки, отражающего соответствие предсказанных моделью вероятностей наступления события и фактической частоты события в выборке.

Клиническая значимость предсказаний модели оценивалась с использованием кривой принятия решений, позволяющей определить диапазон порогов вероятности, в котором применение модели обеспечивает наибольшую практическую ценность [144].

Таким образом, валидация модели включала комплексный анализ с применением нескольких независимых методов, что обеспечивало всестороннюю оценку её предсказательных характеристик и устойчивости.

На третьем этапе исследования проведён анализ хирургических подходов к минимизации жизнеугрожающих осложнений на основе предикторов негативного исхода, выявленных на предыдущих этапах. В ходе работы изучены факторы,

влияющие на частоту и выраженность осложнений после трансплантации печени у детей, и принципы их профилактики в клинической практике.

Акцент сделан на наиболее уязвимых подгруппах — пациентах с выраженным хирургическим риском: маловесных детях и реципиентах, перенесших повторную трансплантацию. В связи с этим проведена систематизация методик, направленных на оптимизацию хирургической техники, снижение времени ишемии трансплантата, минимизацию кровопотери и поддержание адекватной перфузии печени в периоперационном периоде.

Кроме того, в рамках данного этапа проведён анализ особенностей ведения пациентов с острой декомпенсацией хронического заболевания и острой печёночной недостаточностью. Рассмотрены оперативные стратегии, направленные на стабилизацию гемодинамических параметров, коррекцию гепаторенального синдрома и поддержку коагуляционного гомеостаза.

На основании собственного и международного опыта разработаны алгоритмы хирургического лечения и схемы периоперационного ведения пациентов, включающие выбор оптимального метода трансплантации, использование различных модификаций формирования сосудистых анастомозов, методы профилактики тромбозов и стратегию иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде.

Дополнительно проведён анализ современных методов мониторинга состояния трансплантата, включая интраоперационную ультразвуковую доплерографию и интраоперационную оценку объёмной скорости кровотока.

Таким образом, на третьем этапе провели глубокий анализ хирургических методик, направленных на минимизацию рисков и улучшение исходов трансплантации печени у детей, с учётом индивидуальных особенностей каждого клинического случая.

2.1.2 Дизайн исследования

Дизайн научной работы — это ретроспективно-проспективное одноцентровое когортное исследование. Его цель — разработка и валидация модели прогнозирования 90-дневной выживаемости у детей после трансплантации печени. Общий объём когорты — 837 пациентов в возрасте до 18 лет, перенесших трансплантацию печени в период с января 2017 по август 2024 года. Обучающая выборка — 701 пациент, оперированный с января 2017 по май 2023 года. Валидация модели проводилась на независимой временной когорте — 136 пациентов, оперированных с июня 2023 по август 2024 года. Это позволяет оценить её воспроизводимость на новой выборке. Для отбора в исследование применялись следующие критерии.

Критерии включения:

- возраст пациента на момент трансплантации < 18 лет;
- наличие полной клинической документации, включая данные предоперационного обследования, интраоперационные параметры и показатели послеоперационного ведения;
- доступность информации о 90-дневной выживаемости.

Критерии исключения:

- отсутствие данных о послеоперационном периоде (например, потеря контакта после выписки);
- выполнение трансплантации печени вне установленных временных рамок исследования или не на базе Центра.

Дизайн исследования основан на анализе предоперационных переменных, которые потенциально могут влиять на раннюю выживаемость после трансплантации. Включение предикторов в модель основано на их значимости в уни- и мультивариантном анализе, с последующим проведением ROC-анализа. Для

наиболее значимых факторов выполнено присвоение весовых коэффициентов (баллов) с применением линейной LASSO-регрессии (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) [189].

Для оценки дискриминационной способности и калибровки модели использованы ROC-анализ, оценка калибровки и бутстрэп-анализ.

На рисунке 2 в виде блок-схемы подробно представлен дизайн исследования. Отражены взаимосвязи между всеми тремя этапами работы и указаны ключевые методы, применявшиеся на каждой ступени исследования.

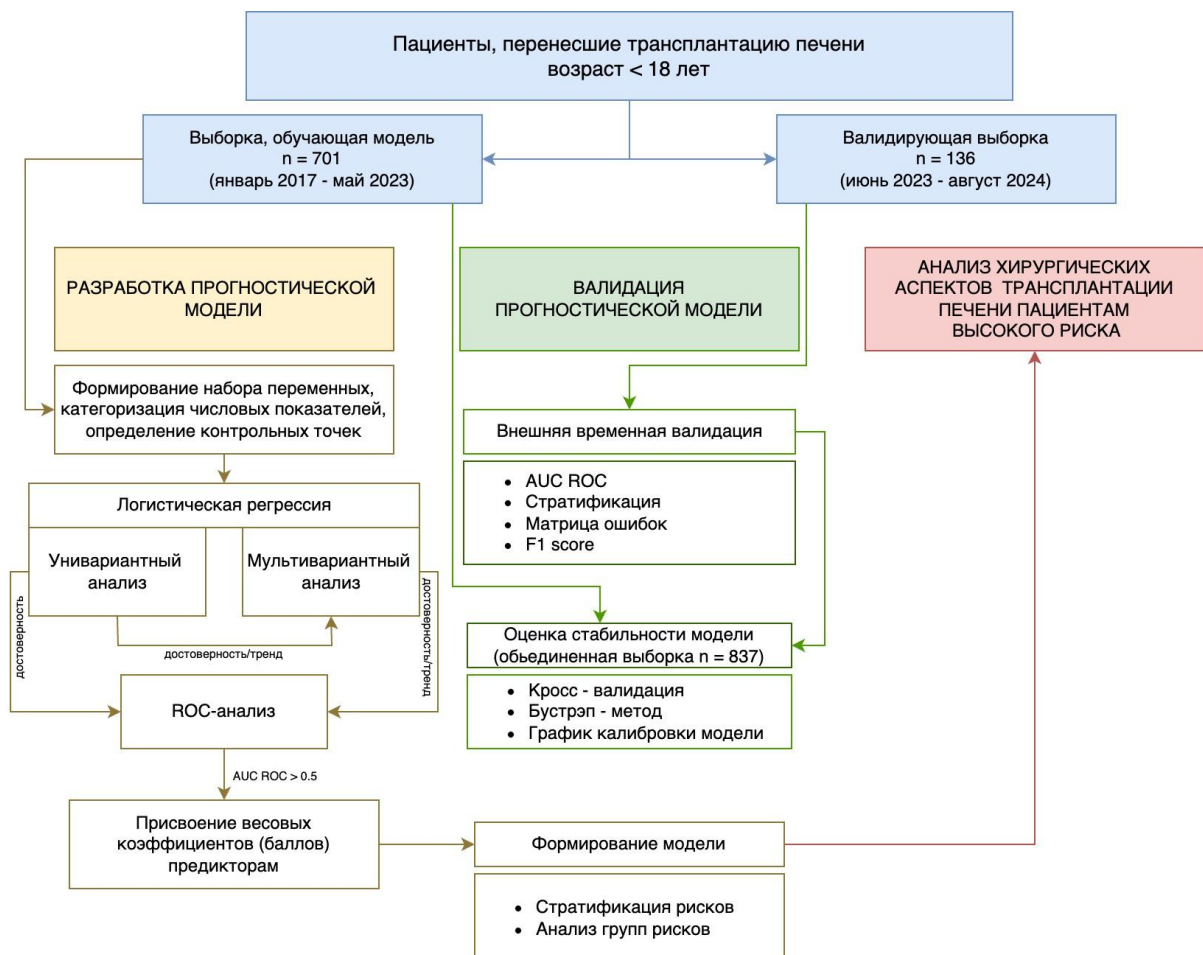


Рисунок 2 — Блок-схема дизайна исследования с указанием ключевых этапов и методов

Результаты моделирования представлены в виде стратификации пациентов на группы низкого, умеренного и высокого риска, что позволило персонализировать прогноз и потенциально оптимизировать тактику послеоперационного ведения. Оценка модели проводилась путём расчёта ряда метрик и построения графиков, характеризующих её предсказательную силу, а также сравнения с существующими шкалами — PELD и MELD.

2.2 Клинические характеристики исследуемых групп

В настоящем разделе представлены клинические характеристики 837 пациентов в возрасте до 18 лет, перенесших трансплантацию печени в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (отделение № 2) в период с января 2017 по август 2024 года. Обучающая выборка ($n = 701$) — пациенты, оперированные с января 2017 по май 2023 года; валидирующая выборка ($n = 136$) — пациенты, оперированные с июня 2023 по август 2024 года. В связи с принципиально различными задачами, которые выполняют обучающая и валидирующая выборки в настоящем исследовании (разработка и внутренняя оценка прогностической модели на обучающей выборке и тестирование её на независимой временной валидирующей выборке), их характеристики представлены отдельно. Такой подход позволяет максимально прозрачно отразить исходные данные, использованные для построения модели, и независимо оценить её валидность и степень обобщаемости на новой выборке пациентов. Кроме того, отдельное описание выборок позволяет осуществить их прямое сопоставление, выявить возможные различия и дать более точную интерпретацию полученных результатов. Далее представлены детальные описательные характеристики каждой из выборок.

2.2.1 Клинические характеристики группы, обучающей модель

Для детального описания исследуемой популяции выбраны клинические, демографические и антропометрические характеристики, которые, согласно современным представлениям и ранее проведённым исследованиям, потенциально влияют на исходы трансплантации печени у детей.

В анализ были включены следующие демографические и клиничко-анатомические параметры: возраст (шесть категорий от 0–12 мес до ≥ 169 мес), пол, антропометрия (масса тела с выделением подгрупп < 6 кг, ≤ 7 кг и $< 12,5$ кг), тип донора (родственный прижизненный / посмертный), вариант трансплантата (левая латеральная секция, левая или правая доля, целый орган), а также технические и иммунологические особенности: сплит-варианты (расширенная правая доля / левая латеральная секция), редукция, ретрансплантация, симультанная трансплантация, ABO-несовместимость.

Также учтены особенности хирургического и клинического анамнеза пациентов, в том числе портоэнтеростомия в анамнезе, портосистемное шунтирование, перитонит, другие абдоминальные операции, кардиохирургические вмешательства. Показания к трансплантации печени разделены на следующие группы заболеваний: онкологические, холестатические, аутоиммунные, метаболические заболевания, ферментопатии. В связи с наличием обширной группы пациентов с билиарной атрезией в качестве потенциального фактора в отдельные группы вынесены пациенты с билиарной атрезией (БА), а также рассмотрена объединённая группа пациентов БА с билиарной гипоплазией (БА/БГ); отдельно выделена группа пациентов с острым поражением печени как категория особой сложности. Для объективной оценки тяжести состояния использованы критерии крайне тяжёлого состояния, наличие гепатопульмонального синдрома (ГПС), а также стандартизированные прогностические шкалы PELD и MELD (с детализацией

по категориям баллов: > 23 , ≤ 9 , 10–19, 20–29, 30–39, ≥ 40 , а также с использованием пороговых значений ниже 25-го перцентиля и выше 75-го перцентиля). Дополнительно в анализ включена оценка соотношения массы трансплантата и массы тела реципиента (GRWR), с выделением подгруппы пациентов с $GRWR > 4$ %.

Обобщённые демографические, антропометрические и клинические характеристики представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Демографические, антропометрические и клинические характеристики обучающей выборки (n = 701)

Показатель	N или медиана	% или МКР	Среднее $\pm$ SD	Мин–Макс
Возраст, мес	11	7–93	$51,2 \pm 63,7$	3–239
Возраст по категориям, мес				
0–12	368	52,5 %	—	—
13–36	86	12,3 %	—	—
37–60	31	4,4 %	—	—
61–120	81	11,6 %	—	—
121–168	71	10,1 %	—	—
≥ 169	64	9,1 %	—	—
Вес, кг	8,5	7–21	$16,9 \pm 15,9$	4,2–82,0
≤ 6 кг	73	10,4 %	—	—
PELD/MELD, балл	19	12–25	$18,4 \pm 10,2$	0–49
> 23 баллов	224	32,0 %	—	—
≤ 9	137	19,5 %	—	—
10–19	222	31,7 %	—	—
20–29	260	37,1 %	—	—
30–39	68	9,7 %	—	—
≥ 40	14	2,0 %	—	—
< 25 -го перцентиля (12)	161	23,0 %	—	—
> 75 -го перцентиля (25)	165	23,5 %	—	—
GRWR	3,4	2,3–4,3	$3,36 \pm 1,25$	0,82–6,67
≥ 4	231	33,0 %	—	—
Пол				
мужской	328	46,8 %	—	—

Продолжение таблицы 2 – Демографические, антропометрические и клинические характеристики обучающей выборки (n = 701)

Показатель	Н или медиана	% или МКР	Среднее $\pm$ SD	Мин–Макс
Тип трансплантата				
ЛЛС	504	71,9 %	—	—
левая доля	76	10,8 %	—	—
правая доля / РПД	68	9,7 %	—	—
целая печень	53	7,6 %	—	—
Тип донора				
прижизненный родственный	585	83,5 %	—	—
Редуцированный/сплит-графт	63	9,0 %	—	—
Симультанная трансплантация	19	2,7 %	—	—
АВО-несовместимость	102	14,6 %	—	—
Портосистемный шунт	8	1,1 %	—	—
Перитонит в анамнезе	5	0,7 %	—	—
Обширные операции на брюшной полости в анамнезе	216	30,8 %	—	—
Кардиохирургия в анамнезе	6	0,9 %	—	—
Группы заболеваний				
онкологические	27	3,9 %	—	—
холестатические	481	68,6 %	—	—
аутоиммунные	37	5,3 %	—	—
метаболические	58	8,3 %	—	—
ферментопатии	23	3,3 %	—	—
Билиарная атрезия	267	38,1 %	—	—
Билиарная атрезия / билиарная гипоплазия	341	48,6 %	—	—
Гепатопульмональный синдром	9	1,3 %	—	—
Острая печёночная недостаточность	6	0,9 %	—	—
Крайне тяжёлое состояние	27	3,9 %	—	—
Ретрансплантация	21	3,0 %	—	—
90-дневная летальность	50	7,1 %	—	—

Примечание. МКР — межквартильный (внутриквартильный) размах; ЛЛС — левая латеральная секция; РПД — расширенная правая доля (классический сплит); PELD — Pediatric End-Stage Liver Disease; MELD — Model for End-Stage Liver Disease; GRWR — graft-to-recipient weight ratio; SD — стандартное отклонение.

Медианный возраст пациентов на момент операции составил 11 месяцев (межквартильный размах [МКР]: 7–93 мес), среднее — $51,2 \pm 63,7$ мес, что отражает преобладание младенцев с отдельными случаями трансплантации у подростков. Дети в возрасте до 12 месяцев составили более половины выборки (52,5 %). Средняя масса тела составила $16,9 \pm 15,9$ кг (медиана 8,5 кг; МКР: 7–21 кг; диапазон 4,2–82,0 кг), что также указывает на выраженную асимметрию распределения в сторону пациентов с весом до 10 кг.

Девочки составили 53,2 %, мальчики — 46,8 %. В 83,5 % случаев трансплантат был получен от прижизненного родственного донора. В качестве трансплантата наиболее часто использовали левую латеральную секцию (71,9 %), реже — левую долю (10,8 %) и правую долю (9,7 %), реже всего — целую печень (7,6 %). Среднее соотношение массы графта к массе тела (GRWR) составило $3,36 \pm 1,25$ (медиана 3,4; МКР: 2,3–4,3); у 33 % пациентов GRWR превышал 4,0, что соответствует высокому риску синдрома большого трансплантата. ABO-несовместимость встречалась в 14,6 % случаев.

Клинические особенности включали наличие ранее сформированных портосистемных шунтов (1,1 %), перитонита в анамнезе (0,7 %), предшествующих обширных операций на органах брюшной полости (30,8 %) и кардиохирургических вмешательств (0,9 %). Симультанные трансплантации выполнены в 2,7 % случаев, ретрансплантации — в 3,0 % ($n = 21$).

Основными показаниями к трансплантации были холестатические заболевания (68,6 %), в том числе билиарная атрезия (38,1 %) и сочетание билиарной атрезии с билиарной гипоплазией (48,6 %). Также в выборке присутствовали пациенты с метаболическими заболеваниями (8,3 %), аутоиммунными поражениями печени (5,3 %), ферментопатиями (3,3 %), онкологической патологией (3,9 %), острой печёночной недостаточностью (0,9 %) и гепатопульмональным синдромом (1,3 %).

Наличие крайне тяжёлого состояния на момент трансплантации отмечено у 3,9 % пациентов.

Средний балл по шкале PELD/MELD составил $18,4 \pm 10,2$ (медиана 19; МКР: 12–25); у 32 % пациентов балл превышал 23. Частота 90-дневной послеоперационной летальности составила 7,1 %.

Дополнительная инфографика по некоторым параметрам обучающей выборки представлена на рисунке 3.

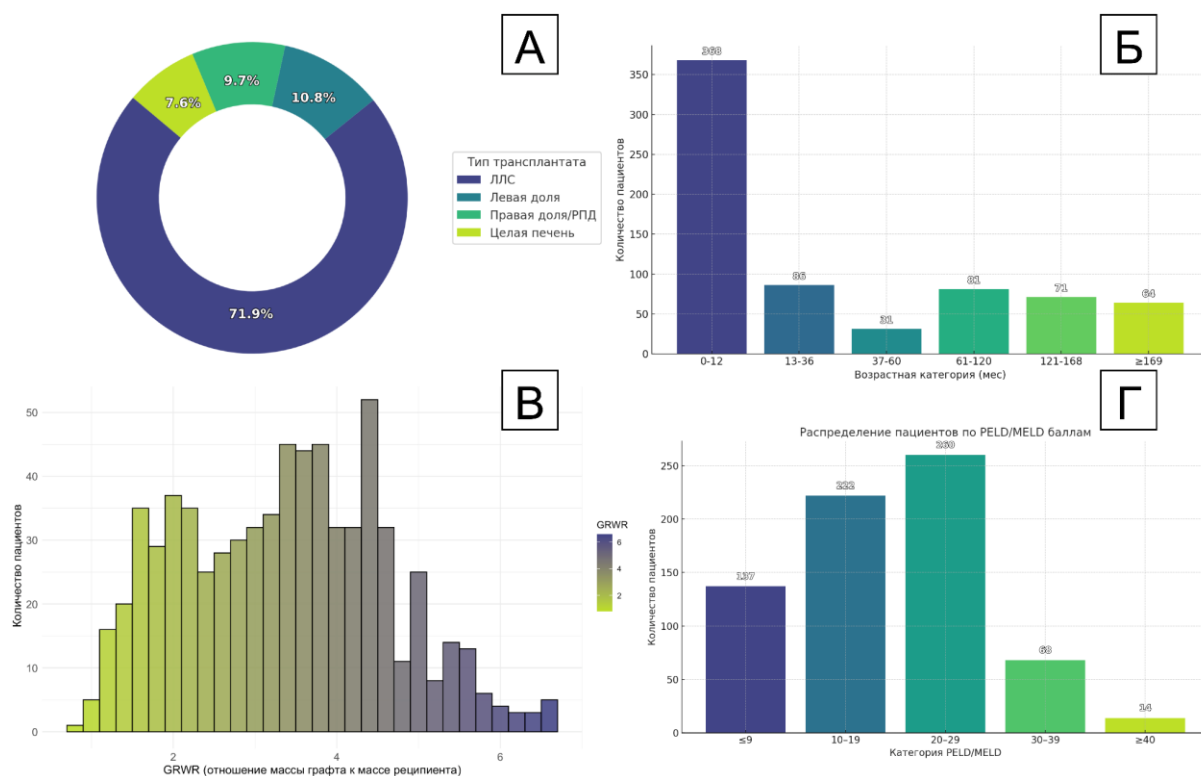


Рисунок 3 — Обобщённая инфографика по отдельным параметрам обучающей выборки (n = 701), показывающая распределение по: А – по типу трансплантата; Б – по возрасту; В – по GRWR (отношение массы трансплантата к массе тела реципиента); Г – по PELD/MELD

Обучающая выборка (n = 701) была в значительной части представлена детьми с билиарной атрезией — 38,1 %, что отражает доминирующую роль данной нозологии как показания к трансплантации печени в детском возрасте. Далее по

частоте следовали билиарная гипоплазия (10,6 %), фиброхолангиокистоз (8,8 %) и прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз (ПСВХ) I–II типов (8,4 %). Ещё 7,7 % пациентов имели криптогенный цирроз — терминальную стадию хронического заболевания печени неуточнённой этиологии (рисунок 4).

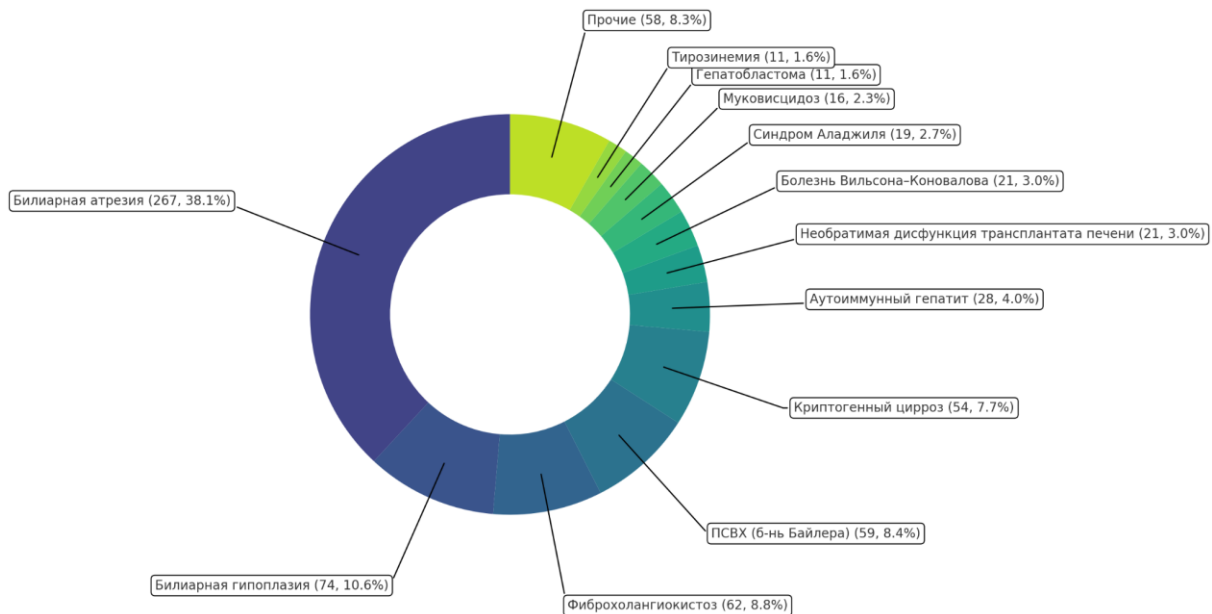


Рисунок 4 — Структура показаний к трансплантации печени в обучающей выборке

Менее распространёнными, но клинически значимыми показаниями были аутоиммунный гепатит (4,0 %), болезнь Вильсона–Коновалова и необратимая дисфункция трансплантата (по 3,0 %), синдром Аладжиля (2,7 %) и муковисцидоз (2,3 %). Остальные нозологии, включая онкологические, наследственные, метаболические и митохондриальные заболевания, встречались с частотой менее 2 % и составляли в совокупности около 10 % выборки. В их числе — первичный склерозирующий холангит ($n = 9$), первичная гипероксалурия ($n = 8$), острая печёночная недостаточность ($n = 6$), гликогеноз ($n = 5$), синдром Криглера–Найяра ($n = 4$), гепатоцеллюлярная карцинома ($n = 4$), дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина ($n = 3$), мальформация Абернети ($n = 3$), гемохроматоз ($n = 3$), гистиоцитоз ($n = 2$), болезнь

кленового сиропа ($n = 2$), фруктоземия ($n = 1$), дефекты синтеза жёлчных кислот ($n = 1$), альвеококкоз печени ($n = 1$), гамартома печени ($n = 1$), хронический гепатит В ($n = 1$), синдром Жубера ($n = 1$), синдром Касабаха–Мерритта ($n = 1$), митохондриальные заболевания ($n = 1$) и синдром Уолкотта–Раллиссона ($n = 1$).

2.2.2 Клинические характеристики валидирующей группы

В валидационную выборку включены 136 пациентов, перенесших трансплантацию печени. Медианный возраст составил 18 месяцев (МКР: 8–121), среднее — $61,9 \pm 72,7$ мес. Средний вес реципиентов на момент операции составил $19,4 \pm 18,3$ кг, с медианой 10,0 кг (МКР: 7,2–23,1). Доля пациентов с массой тела менее 6 кг составила 4,4 %. Гистограмма распределения пациентов по весу и возрасту представлена на рисунке 5.

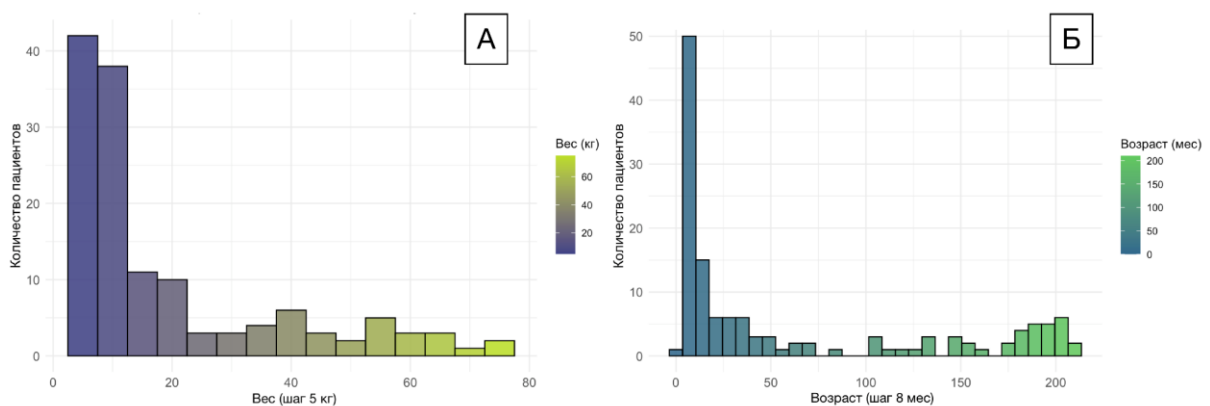


Рисунок 5 — Гистограмма распределения пациентов валидирующей выборки по весу (А) и возрасту (Б)

Распределение по полу было практически равномерным: 66 пациентов (48,5 %) — мужского пола, 70 (51,5 %) — женского. Большинство пациентов (116 человек, 85,3 %) получили орган от живого родственного донора, тогда как посмертное донорство применялось у 20 человек (14,7 %). Наиболее часто использовавшимся

типом графта был левый латеральный сектор (99 случаев, 72,8 %); левая доля пересажена у 15 пациентов (11,0 %), правая доля — у 9 (6,6 %), целая печень — у 13 пациентов (9,6 %). Таким образом, в подавляющем большинстве случаев использовались фрагментарные трансплантаты, что соответствует современной практике в педиатрической трансплантологии (рисунок 6).

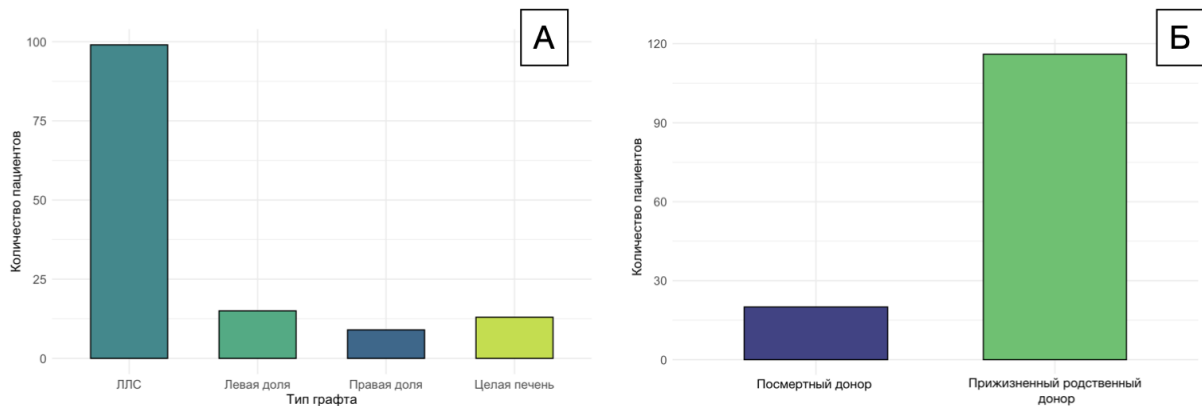


Рисунок 6 — Распределение валидирующей выборки по типу трансплантата и типу донора

ABO-несовместимая трансплантация выполнена у 18 пациентов (13,2 %). У 25 пациентов (18,4 %) в анамнезе проводилась портоэнтеростомия. Сведения о наличии портосистемного шунта и перенесённого перитонита в большинстве случаев отсутствовали в исходных записях и не подлежали статистической интерпретации.

Функциональное состояние печени перед операцией оценивалось с помощью балла PELD/MELD. Минимальное значение составило 0, максимальное — 47. Медиана PELD/MELD равнялась 18, МКР — 12–28, среднее — $19,1 \pm 10,2$. У 45 пациентов (33,1 %) значение балла превышало 23, что отражает выраженную степень тяжести состояния пациентов на момент трансплантации.

Острая печёночная недостаточность как непосредственное показание к трансплантации зарегистрирована у 3 пациентов (2,2 %). У 6 пациентов (4,4 %)

перед операцией отмечалось крайне тяжёлое состояние, потребовавшее пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии к моменту трансплантации.

Распределение показаний к трансплантации печени среди пациентов валидирующей выборке иллюстрирует рисунок 7.

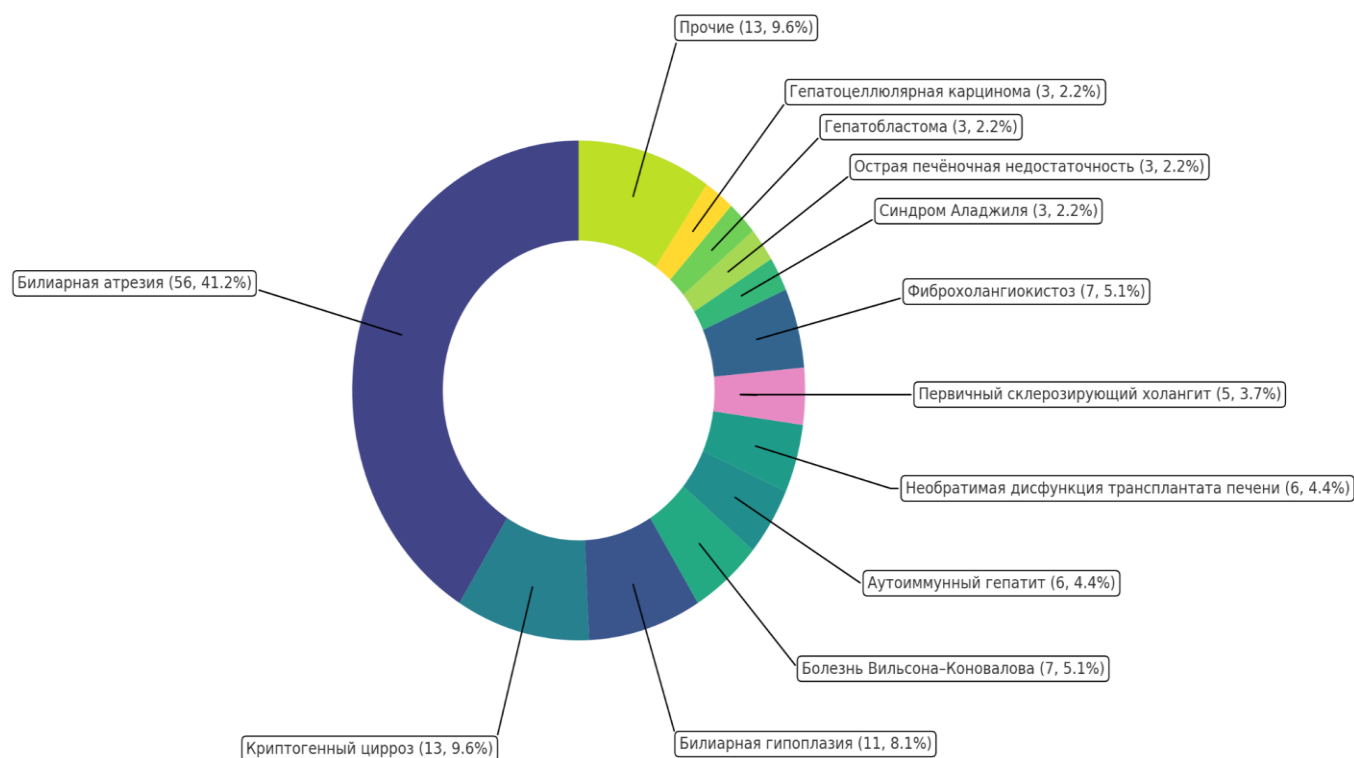


Рисунок 7 — Структура показаний к трансплантации печени в валидирующей выборке

Наиболее частым показанием к трансплантации печени у детей в этой выборке была билиарная атрезия — 56 пациентов (41,2 %). Другими частыми диагнозами были билиарная гипоплазия ($n = 11$, 8,1 %), болезнь Вильсона–Коновалова ($n = 7$, 5,1 %), аутоиммунный гепатит ($n = 6$, 4,4 %) и необратимая дисфункция ранее трансплантированного органа ($n = 6$, 4,4 %); в 13 случаях показание трактовалось как криптогенный цирроз (9,6 %). Остальные нозологии встречались менее чем у 2 % пациентов в валидационной выборке. В частности, сюда отнесены: дефицит α 1-

антитрипсина ($n = 2$), муковисцидоз ($n = 2$), синдром Бадда–Киари ($n = 1$), цитруллинемия 1-го типа ($n = 1$), альвеококкоз печени ($n = 1$), первичная гипероксалурия 1-го типа ($n = 1$), вторичный билиарный цирроз ($n = 1$), тирозинемия ($n = 1$), холангиокарцинома ($n = 1$).

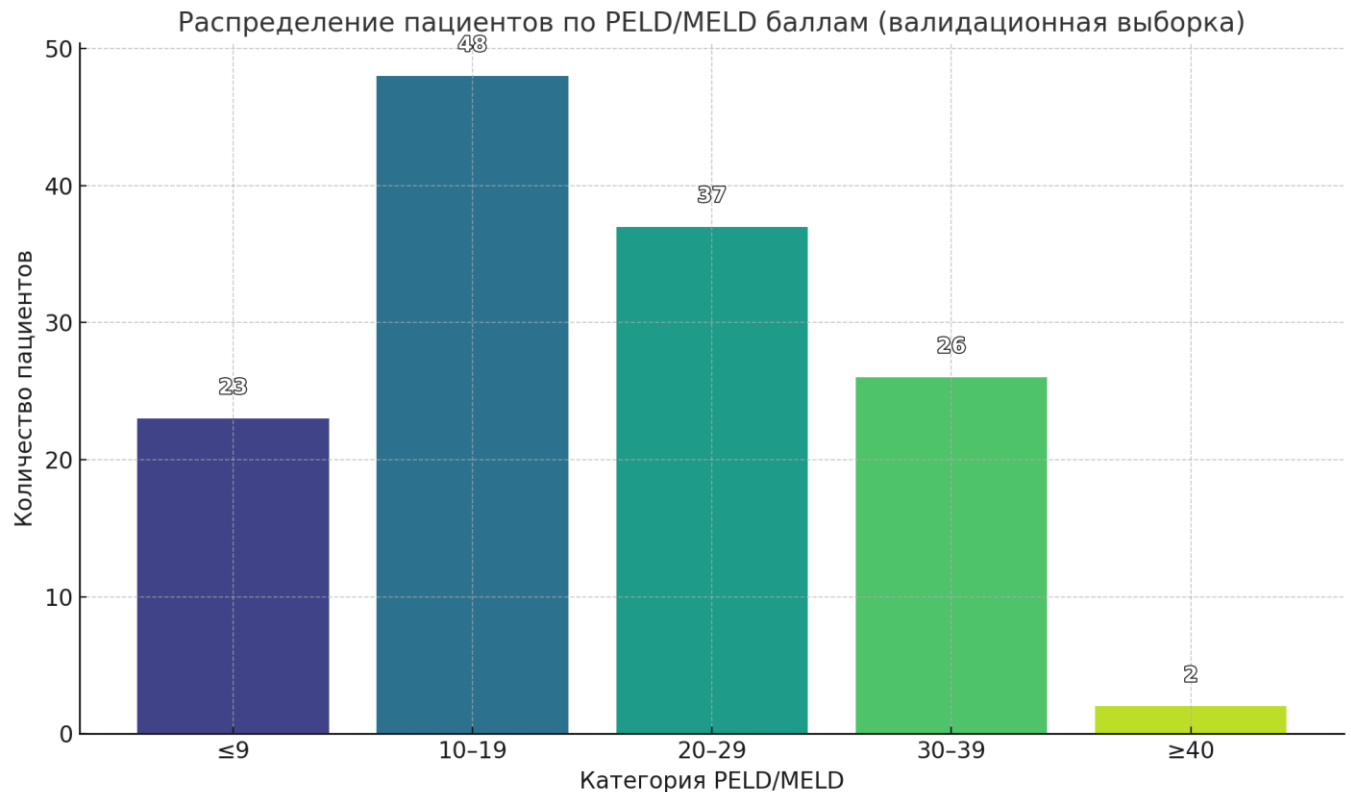


Рисунок 8 — Распределение пациентов валидирующей выборки по баллам PELD/MELD

Распределение пациентов валидирующей выборки по баллам PELD/MELD представлено на рисунке 8.

2.3 Краткое описание стандартного хирургического вмешательства и послеоперационного периода

2.3.1 Описание стандартной техники трансплантации печени у детей

У педиатрических пациентов использовались различные типы печёночных трансплантатов. Фрагментарный вариант трансплантатов, полученных от живого или посмертного донора (сплит-трансплантация), представлен левой латеральной секцией (ЛЛС), левой долей (ЛД), правой долей (ПД) и расширенной правой долей (РПД — только при сплит-трансплантации). Реже использовались трансплантаты целой печени от посмертного донора. Тип трансплантата выбирали исходя из веса пациента и размеров брюшной полости, наличия живого донора и тяжести основного заболевания. Донорское изъятие печени проводилось по ранее описанной методике [17, 190]. Во всех случаях использовался консервирующий раствор Бретшнайдера (НТК). Кавальную реконструкцию выполняли с использованием полипропиленовой или полидиоксаноновой нити размерностью 4/0 или 5/0. Портопортальный анастомоз формировали, как правило, конец-в-конец. Но нередко при несоответствии диаметров сосудов применяли техники, направленные на его коррекцию. Так, чаще других вариантов использовали продольное рассечение воротной вены реципиента в направлении конfluence верхней брыжеечной и селезёночной вен [22]. Анастомоз формировали полидиоксаноновой нитью 6/0. Артериальный анастомоз выполняли полипропиленовой мононитью 7/0 или 8/0 с использованием парашютной техники или узловым швом с применением хирургических луп ($\times 3,5$). Билиарная реконструкция при наличии должных хирургических условий выполнялась по типу конец-в-конец узловым швом нитью PDS 6/0, однако в подавляющем большинстве случаев выполнялась билиарная реконструкция на выключенной по Ру петле тонкой кишки с использованием

наружно-внутреннего дренажа-стента, который удалялся на 3–5-й неделе послеоперационного периода.

2.3.2 Ключевые принципы ведения раннего послеоперационного периода и иммуносупрессии

В раннем послеоперационном периоде основное внимание уделялось тщательному мониторингу витальных функций и лабораторных показателей, обеспечению гемодинамической стабильности, ранней активизации пациента, а также профилактике осложнений. Постоянный контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений, дыхательной функции и диуреза осуществлялся в непрерывном режиме. Оценка кислотно-щелочного состояния, газового состава крови и электролитов проводилась не реже одного раза в 6 часов; первичную лабораторную оценку (общий анализ крови, биохимический профиль и коагулограмму) проводили в интервале 6–12 ч после операции, с последующим ежедневным контролем на протяжении первой недели.

Гемодинамическая стабильность поддерживалась за счёт оптимизации объёма циркулирующей крови, контроля артериального давления и применения вазоактивных препаратов при необходимости. Ведение пациентов в отделении реанимации осуществлялось в соответствии с протоколом ранней активизации, предусматривавшим пробуждение и постепенную активизацию через 6 часов после операции при условии стабилизации гемодинамических показателей и метаболического статуса.

Для индукции иммуносупрессии использовались базиликсимаб (в зависимости от массы тела, 10–20 мг за час до реперфузии трансплантата и на 4-е сутки послеоперационного периода) и метилпреднизолон (10 мг/кг за несколько минут до венозной реперфузии). Базовый режим поддерживающей иммуносупрессии включал

назначение такролимуса (0,1–0,2 мг/кг/сут) и низких доз метилпреднизолона (2 мг/сут). В ряде случаев в протокол иммуносупрессии включались дополнительные компоненты — микофенолата мофетил и эверолимус. Целевая концентрация такролимуса в сыворотке крови составляла 6–9 нг/мл. Профиль побочных эффектов иммунодепрессантов учитывался при принятии решения о прекращении приёма препарата, снижении порога коридора концентрации для конкретного реципиента или его конверсии на другой ингибитор кальциневрина либо на ингибитор mTOR. Так, конверсия с такролимуса на циклоспорин А выполнялась в случае высокого риска или наличия неврологических осложнений. Дозировка ингибиторов кальциневрина корректировалась для достижения безопасного верхнего уровня в соответствии с его концентрацией в крови. После выписки из стационара все пациенты находились под наблюдением врачей-педиатров на амбулаторном этапе, где регулярно проводился лабораторно-инструментальный и физикальный контроль; коррекция медикаментозной, в частности иммуносупрессивной, терапии проводилась в соответствии со стандартным протоколом.

Клинические и лабораторные признаки инфекции отслеживали ежедневно. Регулярно брали посевы крови и слизистых. Антибиотики широкого спектра назначали в первые сутки после операции. При обнаружении признаков инфекции во время трансплантации (абсцессы, жёлчные затеки, асцит-перитонит и т.д.) или при длительной госпитализации обязательно определяли бактериальный пейзаж с чувствительностью к антибиотикам. Для профилактики реактивации цитомегаловируса (CMV) использовали ганцикловир или валацикловир — особенно у серопозитивных пациентов. Грибковые инфекции чаще всего вызывала *Candida spp.* Против неё применяли азолы — преимущественно после длительной ИВЛ или массивной кровопотери. Ранняя диагностика инфекции включала ежедневные осмотры пациента и контроль температуры тела. Оценивали ряд лабораторных показателей, включая лейкоциты с формулой и маркеры воспаления (С-реактивный

белок, прокальцитонин). Лихорадка, тахикардия или нестабильная гемодинамика требовали немедленного поиска очага инфекции: посевы крови, мочи, проведение МСКТ, а в отдельных случаях — бронхоальвеолярный лаваж.

Для профилактики тромбоза применяли алпростадил (простагландин E1) с момента реперфузии трансплантата, низкомолекулярный гепарин с первого послеоперационного дня и ацетилсалициловую кислоту в низких дозах (с возобновлением перорального приёма пищи). В случаях нарушения характеристик кровотоков по данным УЗИ, МСКТ или прямого ангиографического исследования применяли постоянную инфузию гепарина под динамическим контролем уровня АЧТВ. Протокол и алгоритм были ранее опубликованы [16]. Алпростадил отменяли через 1 неделю после операции, НМГ — через 2 недели. Ацетилсалициловую кислоту назначали ежедневно в течение 3 месяцев. В случае выраженной коагулопатии, признаков кровотечения или уровня тромбоцитов менее $80 \times 10^9/\text{л}$ профилактика тромбоза откладывалась полностью или частично. Мониторировался уровень антитромбина.

Первое послеоперационное контрольное исследование кровотока в печёночной артерии методом доплеровской флоуметрии (ДФ) выполнялось сразу после ушивания брюшной полости. В дальнейшем обследование проводилось не реже одного раза в 6 часов в течение первой недели после операции, а затем — ежедневно в течение ещё одной недели. В случае осложнённого течения периодичность ДФ могла сохраняться каждые 6 часов более одной недели. При эпизодах нарушения кровотока в артерии мониторинг продолжался в режиме каждые 6 часов в течение 7 дней после каждого эпизода.

К признакам ухудшения артериального кровотока при ДФ относили: затруднение визуализации артерии, пиковую систолическую скорость менее 15 см/с и индекс резистентности $> 0,85$ или $\leq 0,5$. В таких случаях начинали непрерывную инфузию гепарина (начальная болюсная доза 80 ЕД/кг с последующей

поддерживающей дозой 18 ЕД/кг/ч) с контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) каждые 6 часов. Одновременно усиливали мониторинг кровотока с проведением ДФ каждые 3–4 часа. При отсутствии улучшения характеристик кровотока выполняли компьютерную томографию (КТ). В случаях, когда кровоток в печёночной артерии не визуализировался при ДФ, пациента срочно направляли в рентгенооперационную для проведения диагностической ангиографии. После подтверждения снижения кровотока в печёночной артерии незамедлительно выполняли его восстановление.

2.4 Статистические методы обработки данных

Для описания количественных показателей в исследовании применялись методы описательной статистики, ориентированные на характер распределения данных и их клиническую интерпретацию. Непрерывные переменные представлены в виде медианы — более устойчивой к выбросам меры центральной тенденции — сопровождаемой показателями разброса: либо межквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили), либо диапазоном значений (минимум–максимум) в случаях, когда крайние значения имели самостоятельное клиническое значение. Также в большинстве расчётов непрерывные переменные дополнительно выражались через среднее значение и стандартное отклонение. Категориальные (качественные) переменные описывались посредством абсолютных чисел наблюдений и относительных частот в процентах. Уровень статистической значимости устанавливали как $p < 0,05$. Значения p в диапазоне до 0,1 рассматривали как наличие устойчивого тренда (явной тенденции к различию). Для оценки времени до наступления событий (выживаемости пациентов или трансплантатов) применялся метод Каплана–Мейера с построением соответствующих кривых [191], а сравнение кривых выживаемости между группами проводилось с помощью логрангового теста;

критерий значимости при этом также принимался $p < 0,05$. Различия выживаемости между группами риска оценивались лог-ранговым критерием (log-rank test).

2.4.1 Описание статистических методов, используемых при разработке прогностической модели

На первом этапе был сформирован перечень потенциальных прогностических признаков (клинических и лабораторно-инструментальных), которые теоретически могли быть связаны с неблагоприятными исходами у пациентов после трансплантации печени. В этот список вошли как количественные, так и категориальные 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 [192]; статистическая значимость точки перегиба оценивалась тестом Davies (пакет segmented, значимым считался уровень $p < 0,05$).

На следующем этапе для каждого параметра проводился однофакторный логистический регрессионный анализ с расчётом отношения шансов (OR) и 95 % доверительного интервала. Признаки, для которых в однофакторной модели было получено статистически значимое влияние ($p < 0,05$) либо наблюдался отчётливый тренд ($p < 0,1$), рассматривались как потенциальные предикторы для многофакторной модели.

Для выявления независимых прогностических факторов исхода выполнялся многофакторный логистический регрессионный анализ. Далее применялся

пошаговый отбор признаков с исключением незначимых переменных с использованием ROC-анализа каждой из переменных и получением AUC (*Area Under Curve*, площадь под кривой), где $AUC = 1$ соответствует идеальному предсказанию, $AUC = 0,5$ — отсутствию эффекта [187].

Метод LASSO-регрессии применялся для сужения набора предикторов до наиболее информативных и присвоения каждому из них балла в соответствии с его статистическим весом (вкладом в исход).

LASSO (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*) — метод линейной регрессии с регуляризацией, применяемый для выбора значимых предикторов и улучшения стабильности прогностических моделей. Основная идея заключается в добавлении штрафа (penalty) за величину коэффициентов регрессии в стандартную функцию минимизации ошибки модели [189].

С математической точки зрения LASSO-регрессия формулируется следующим образом:

$$\min_{\beta} \left\{ \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 + \lambda \sum_{j=1}^p |\beta_j| \right\} \quad (1),$$

где y_i — фактическое значение целевой переменной; $\hat{y}_i$ — предсказанное значение; β_j — коэффициенты предикторов; λ — параметр регуляризации; n — число наблюдений; p — число предикторов.

LASSO-регрессию применяли, когда между предикторами имелась высокая корреляция — например, между переменными «крайне тяжёлое состояние (ОРИТ)» и «острая печёночная недостаточность», либо между «трансплантацией от посмертного донора» и «сплит-трансплантацией / редуцированным графтом». Таким образом исключались явно дублирующие друг друга параметры. Кроме того, LASSO исключает характеристики с минимальным вкладом и перераспределяет веса статистической значимости — это наиболее важно. Тем самым снижается влияние малозначимых предикторов. Полученную прогностическую модель проверяли на

способность различать исходы — методом ROC-анализа. Рассчитывали чувствительность и специфичность модели при различных порогах решающей вероятности. Качество классификации количественно оценивали через площадь под ROC-кривой (AUC): $AUC = 1$ — идеальное предсказание, $AUC = 0,5$ — отсутствие эффекта.

2.4.2 Описание статистических методов, используемых при валидации прогностической модели

В ходе внешней временной валидации разработанной модели строилась ROC-кривая и рассчитывалась площадь под ней (AUC) с 95 % доверительным интервалом методом бутстрэпа (1 000 итераций) для оценки разделяющей способности прогноза. Дополнительно для выбранного порогового значения вероятности исхода строилась матрица ошибок — таблица, сопоставляющая предсказанные моделью классы с фактическими наблюдаемыми исходами. Вычислялись ключевые показатели: чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, а также интегральная метрика F1-score (гармоническое среднее точности и полноты). Для оценки калибровки модели рассчитывались среднее абсолютное отклонение (MAE) и среднеквадратическое отклонение (RMSE) предсказанных вероятностей от наблюдаемых частот в децилях риска, а также применялся индекс Брайера (Brier score). После внешней проверки модель дополнительно подвергалась внутренней валидации на объединённой выборке пациентов с использованием методов кросс-валидации и бутстрэпа. Метод bootstrap состоит в многократном случайном формировании новых обучающих наборов посредством выборки исходных наблюдений с возвращением (каждый бутстрэп-набор имеет такой же объём, как и исходный датасет, но составлен случайной

выборкой из него с возможностью повторного включения отдельных наблюдений) [188].

Калибровка модели проверялась с помощью построения калибровочной кривой, отображающей соответствие между предсказанной моделью вероятностью события и фактически наблюдаемой частотой исхода [193], с дополнительной формальной проверкой согласия тестом Hosmer–Lemeshow (χ^2 с 8 степенями свободы; значимым считался уровень $p < 0,05$).

Для дополнительной оценки потенциальной полезности модели в клинической практике применялся анализ кривой принятия решений (*Decision Curve Analysis*, DCA) [144].

Все статистические расчёты, а также построение графиков, диаграмм и визуализаций ROC-кривых выполнялись в программной среде R версии 4.5.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) с использованием интегрированной среды разработки RStudio. Применялись пакеты: glmnet (LASSO-регуляризация и кросс-валидация), pROC и ROCR (ROC-анализ, расчёт AUC, доверительных интервалов и индекса Йодена), segmented (поиск переломных точек методом сегментированной регрессии), rms (калибровочные кривые и тест Hosmer–Lemeshow), survival и survminer (анализ Каплана–Мейера и лог-ранговый критерий), rmda и dcurves (анализ кривой принятия решений), boot (бутстрэп-анализ), caret (трёхкратная кросс-валидация и расчёт матрицы ошибок), ggplot2 и patchwork (визуализация результатов).

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПАЛИТРА (Педиатрическая Атрибутивная Лабораторно-Инструментальная Риск- Аналитика)

В настоящей главе представлены этапы разработки прогностической модели предоперационной стратификации риска 90-дневной выживаемости после трансплантации печени у детей — 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.

3.1 Формирование набора переменных

Обучающая выборка объёмом 701 пациент была проанализирована с использованием 53 параметров. Для подготовки набора данных к последующему регрессионному анализу непараметрические (числовые) переменные были категоризированы следующим образом: для переменных GRWR, PELD и MELD применён метод сегментированной регрессии (см. главу 2), что позволило определить соответствующие пороговые значения (рисунок 9, А и Б).

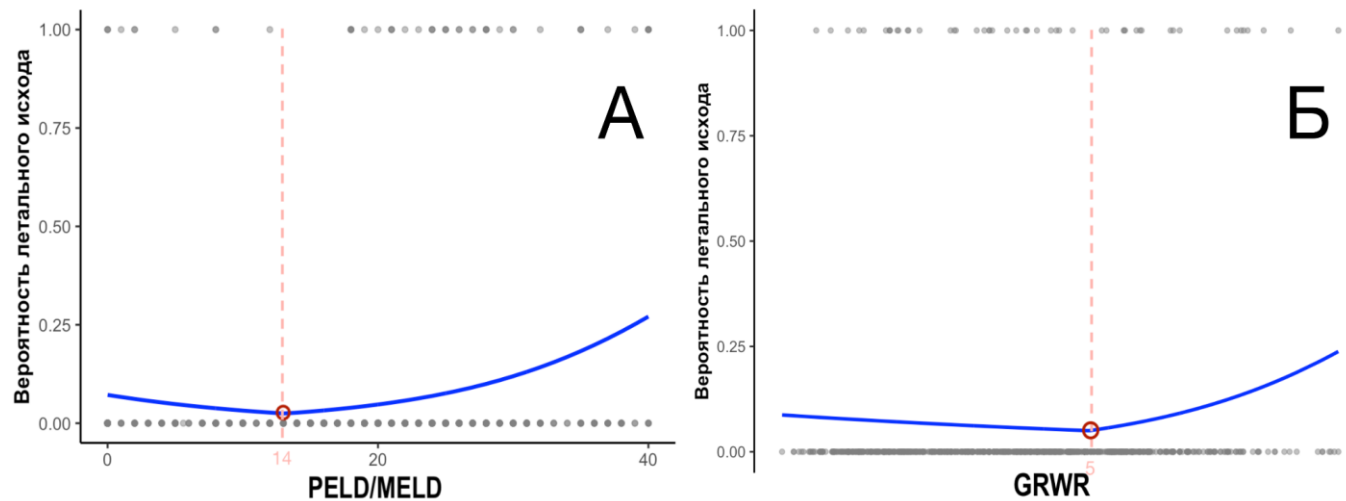


Рисунок 9 — Определение пороговых значений (breakpoints) с применением сегментированной регрессии для числовых переменных PELD/MELD (А) и GRWR (Б)

Переменная «вес ребёнка» при сегментированной регрессии также демонстрировала точку перегиба, послужившую пороговым значением (в нашей выборке — 6 кг). В то же время для параметра «возраст» сегментированная регрессия оказалась неэффективной, поэтому категориальные значения были определены дискретно, то есть разделением на 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 выделена дополнительная категориальная переменная с порогом в 23 балла.

Мы сознательно не акцентировали внимание на лабораторных показателях, поскольку они уже успешно интерпретированы в баллах PELD и MELD. Вместе с тем в набор включена информация о хирургическом анамнезе и нозологических группах, а также о факторах, потенциально влияющих на исход трансплантации: ретрансплантация, наличие гепатопульмонального синдрома, вариант трансплантации, тип трансплантата и др. Наша цель заключалась в создании

максимально простого инструмента прогнозирования с разумным минимумом необходимых параметров и описательных предоперационных характеристик исследуемой группы. Данные по основным переменным представлены в таблицах раздела 2.2.1 (см. главу 2).

Таким образом, сформирован развёрнутый набор категориальных переменных, охватывающий различные параметры дооперационных характеристик, что позволило перейти к дальнейшему одно- и многофакторному регрессионному анализу.

3.2 Логистическая регрессия

3.2.1 Однофакторный анализ

При проведении однофакторного анализа с использованием всех вышеуказанных переменных достоверные результаты ($p < 0,05$) получены для ограниченного набора параметров. Следует отметить, что результаты однофакторной логистической регрессии не могут рассматриваться изолированно и должны считаться лишь предварительным исследованием для последующего многофакторного анализа.

Для того чтобы расширить возможности дальнейшего многофакторного анализа и включить наибольшее число предикторов, демонстрирующих тренд, мы по аналогии с такими прогностическими моделями, как SOFT [185], отобрали все переменные, показавшие отчётливую тенденцию ($p < 0,2$). Результаты суммированы в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа (отобраны 19 из 53 переменных с $p < 0,2$)

Параметр	Z	ОШ	95 % ДИ	p-value
Ретрансплантация	5,24	11,69	4,54–29,25	< 0,01
PELD/MELD				
≥ 40	4,26	10,96	3,47–32,92	< 0,01
> 23	3,92	3,23	1,81–5,87	< 0,01
> 75-й перцентиль (25)	3,73	3,05	1,69–5,49	< 0,01
10–19	–2,92	0,27	0,10–0,61	< 0,01
> 14	1,68	1,84	0,94–3,95	0,09
30–39	1,54	1,88	0,79–3,99	0,12
Вес, кг				
< 12,5	–1,53	0,64	0,36–1,14	0,13
< 6	1,33	1,72	0,72–3,64	0,18
Возраст, мес.				
37–60	2,56	3,41	1,22–8,27	0,01
≤ 39	–1,41	0,66	0,37–1,19	0,16
Мужской пол	–1,86	0,56	0,30–1,02	0,06
Нозологические группы				
крайне тяжёлое состояние*	4,10	6,34	2,49–14,89	< 0,01
острая печёночная недостаточность	3,16	13,79	2,49–76,28	< 0,01
холестатические заболевания	–1,97	0,56	0,31–1,01	0,05
Хирургические аспекты				
портоэнтеростомия	–2,40	0,24	0,06–0,65	0,02
тип трансплантата ЛЛС	–2,06	0,56	0,27–1,28	0,14
тип трансплантата ПД/РПД	–2,06	0,56	0,27–1,28	0,04
GRWR ≥ 5	1,88	2,09	0,91–4,32	0,06
сплит-/редуцированный трансплантат	3,18	3,25	1,51–6,53	< 0,01
родственная трансплантация печени	–2,96	0,39	0,21–0,74	< 0,01

Примечание. Z — Z-критерий; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ЛЛС — трансплантат левой латеральной секции от родственного или посмертного донора; 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 (отношение массы трансплантата к массе тела реципиента). * — категория пациентов, требовавших интенсивной терапии непосредственно перед операцией; к данной категории, в частности, отнесены пациенты, требовавшие проведения ИВЛ, инотропной и вазопрессорной поддержки, проведения экстракорпоральных методов детоксикации и заместительной терапии, пациенты с продолжающимся желудочно-кишечным кровотечением и другие жизнеугрожающие состояния.

Самым мощным предиктором оказался факт ретрансплантации, эскалирующий риск неблагоприятного исхода в раннем послеоперационном периоде более чем в 11 раз. Среди параметров, показавших достоверное влияние, обращают на себя внимание различные категориальные переменные, основанные на балле PELD.

Интересно, что вес ребёнка менее 12,5 кг (25-й перцентиль) является положительным предиктором, в то время как вес менее 6 кг становится уже негативным предиктором, что согласуется с результатами сегментированной регрессии.

Тяжёлые состояния, требовавшие пребывания в ОРИТ к моменту трансплантации, наравне с острой печёночной недостаточностью, закономерно оказались мощными негативными предикторами, повышающими риск неудовлетворительного прогноза в 6,3 и 13,8 раз соответственно. При этом факт холестатического заболевания, напротив, снижает риск на 44 % (ОШ = 0,56).

Среди хирургических факторов трансплантация фрагмента печени от прижизненного родственного донора снижала риск негативного исхода на 44 % по сравнению с трансплантацией печени от посмертного донора. Отношение массы трансплантата к массе тела реципиента, равное или превышающее 5 %, увеличивало риск в 2 раза. Тип трансплантата ЛЛС или ПД/РПД, независимо от варианта трансплантации (от посмертного или от родственного донора), проявил себя как положительный предиктор с разной степенью достоверности. Тем не менее сплит-трансплантация как таковая оказалась негативным предиктором в однофакторном анализе (ОШ = 3,25; 95 % ДИ 1,51–6,53; $p < 0,01$).

Неожиданно, что среди факторов, оказавших какое-либо влияние на ранние посттрансплантационные результаты, не оказалось таких немаловажных, на первый взгляд, параметров, как наличие или отсутствие гепатопульмонального синдрома ($p = 0,64$), перитонита в анамнезе ($p = 0,29$) и симультанной трансплантации второго

солидного органа ($p = 0,99$). Возможные причины и предпосылки этого будут обсуждены далее (см. главу 5).

Таким образом, переходя к следующему этапу — многофакторному анализу — следует заключить, что уже на этапе однофакторного анализа статистически подтверждается: прогноз раннего послеоперационного результата трансплантации печени у детей представляет собой сложный баланс рисков.

3.2.2 Многофакторный анализ

Многофакторный анализ даёт оценку не только индивидуального вклада каждого фактора, но и их совместного эффекта на вероятность исхода. Поэтому именно его данные принимаются за основу при конструировании прогностической модели.

Далее в таблице 4 приведены результаты многофакторного анализа.

Таблица 4 — 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. Полужирным выделены показатели с достоверным влиянием ($p \leq 0,05$) в многофакторной модели.

Как видно из таблицы 4, многофакторный анализ в значительной степени перераспределил потенциальные предикторы по значимости (ОШ) и достоверности (p -value). Лишь небольшое число показателей продемонстрировало высокую статистическую достоверность в многофакторной модели, среди них по-прежнему ретрансплантация (ОШ = 8,63; 95 % ДИ 2,27–33,68; $p < 0,01$), крайне тяжёлое состояние к моменту пересадки печени, потребовавшее нахождения в отделении реанимации (ОШ = 4,10; 95 % ДИ 1,01–18,94; $p = 0,05$), а также сплит-трансплантация или трансплантация редуцированного трансплантата от посмертного донора (ОШ = 5,63; 95 % ДИ 1,12–30,55; $p = 0,04$).

3.3 Отбор предикторов с применением ROC-анализа

Для дальнейшей селекции предикторов были отобраны переменные, демонстрирующие устойчивый статистический тренд в многофакторном анализе ($p < 0,1$), а также показатели, сохранившие строгую достоверность в однофакторном анализе ($p < 0,05$).

В итоге выделен ряд потенциальных факторов, которые могут быть использованы для прогнозирования: категориальные переменные по уровню баллов в шкалах PELD или MELD, ретрансплантация, вариант трансплантации (родственный или посмертный донор), сплит-трансплантация или редуцированный трансплантат, состояние, требующее нахождения в ОРИТ к моменту трансплантации, вес менее 6 кг, острое поражение печени, тип трансплантата и портоэнтеростомия в анамнезе. Для того чтобы оставить только те предикторы, которые вносят значимый негативный вклад в раннем послеоперационном периоде, проведён ROC-анализ с расчётом площади под кривой (AUC) для каждого параметра. Затем отобраны показатели с $AUC > 0,5$ (Рисунок 10).

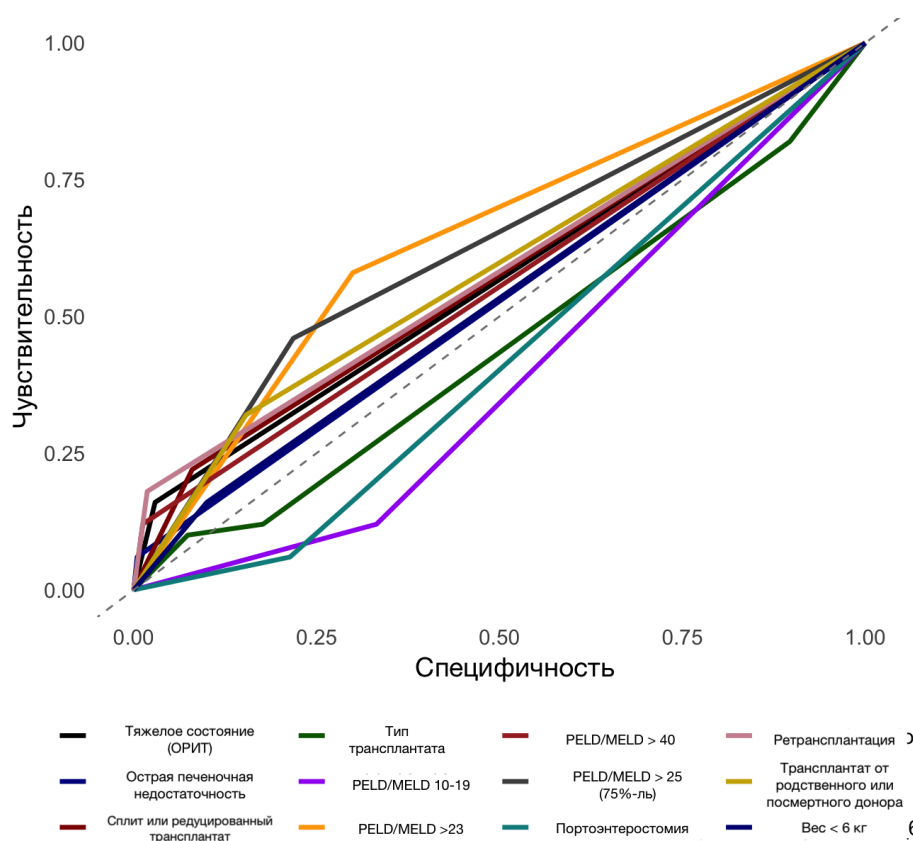


Рисунок 10 — ROC-кривые для отобранных переменных

На рисунке 10 представлены ROC-кривые для отобранных переменных. Часть переменных не удовлетворяет критерию $AUC > 0,5$. Более наглядно это продемонстрировано на рисунке 11.

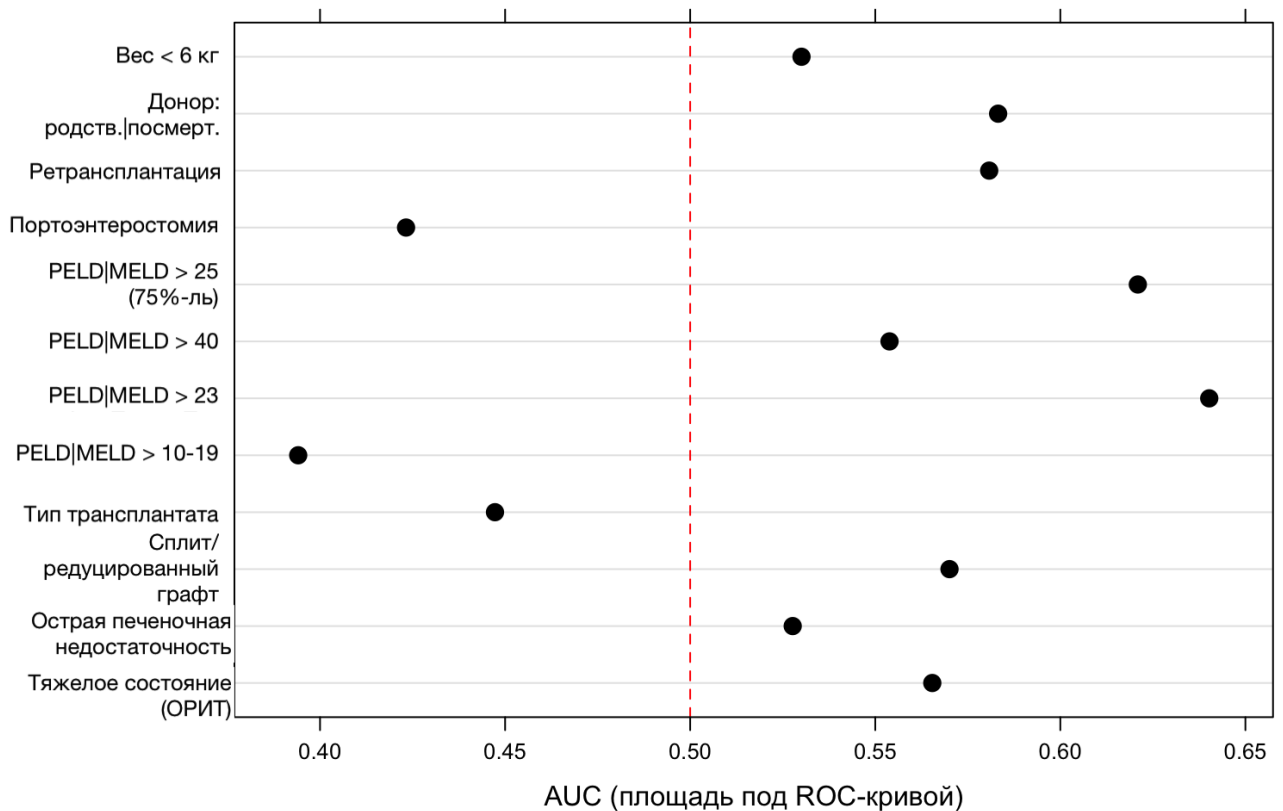


Рисунок 11 — Площадь под кривой (AUC ROC) по предикторам

Итак, по данным ROC-анализа отдельно взятые предикторы не демонстрируют высокой предиктивной способности. Наибольшее значение имеет параметр PELD/MELD > 23 баллов (AUC ROC = 0,64), в то время как остальные показатели имеют меньшую значимость. Это подчёркивает, что ни один фактор в отдельности не обладает сильной прогностической ценностью, и необходима комбинированная модель. Кроме того, три параметра были исключены по критерию $AUC < 0,5$. Таким образом, ROC-анализ послужил дополнительным «фильтром» для предикторов перед включением их в прогностическую модель.

3.4 Система расчёта баллов прогностической модели

Среди достоверных негативных предикторов осталось 9 параметров, три из которых основаны на расчёте шкалы PELD или 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.

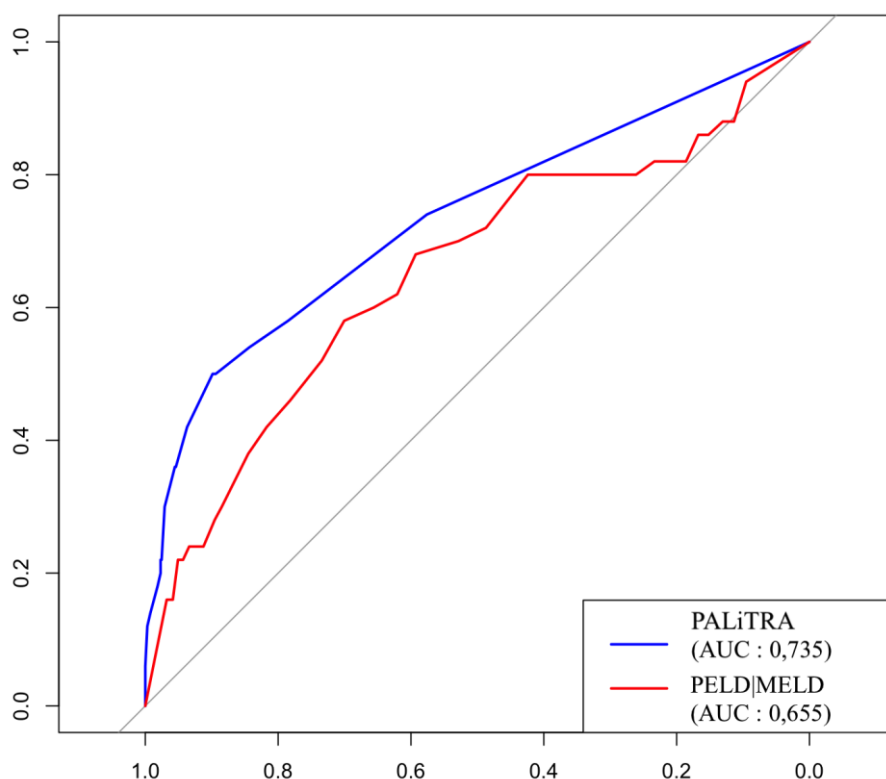


Рисунок 12 — Сравнение AUC ROC шкалы ПАЛИТРА и PELD/MELD.

На рисунке 13 показана зависимость предсказанной вероятности 90-дневной летальности от балла ПАЛИТРА.

Для расчёта баллов прогностической модели необходимо было распределить предикторы по статистическому «весу» и силе влияния на результат трансплантации. В автоматизированном варианте применён метод LASSO-регрессии (подробнее о методе см. главу 2) со следующими результатами:

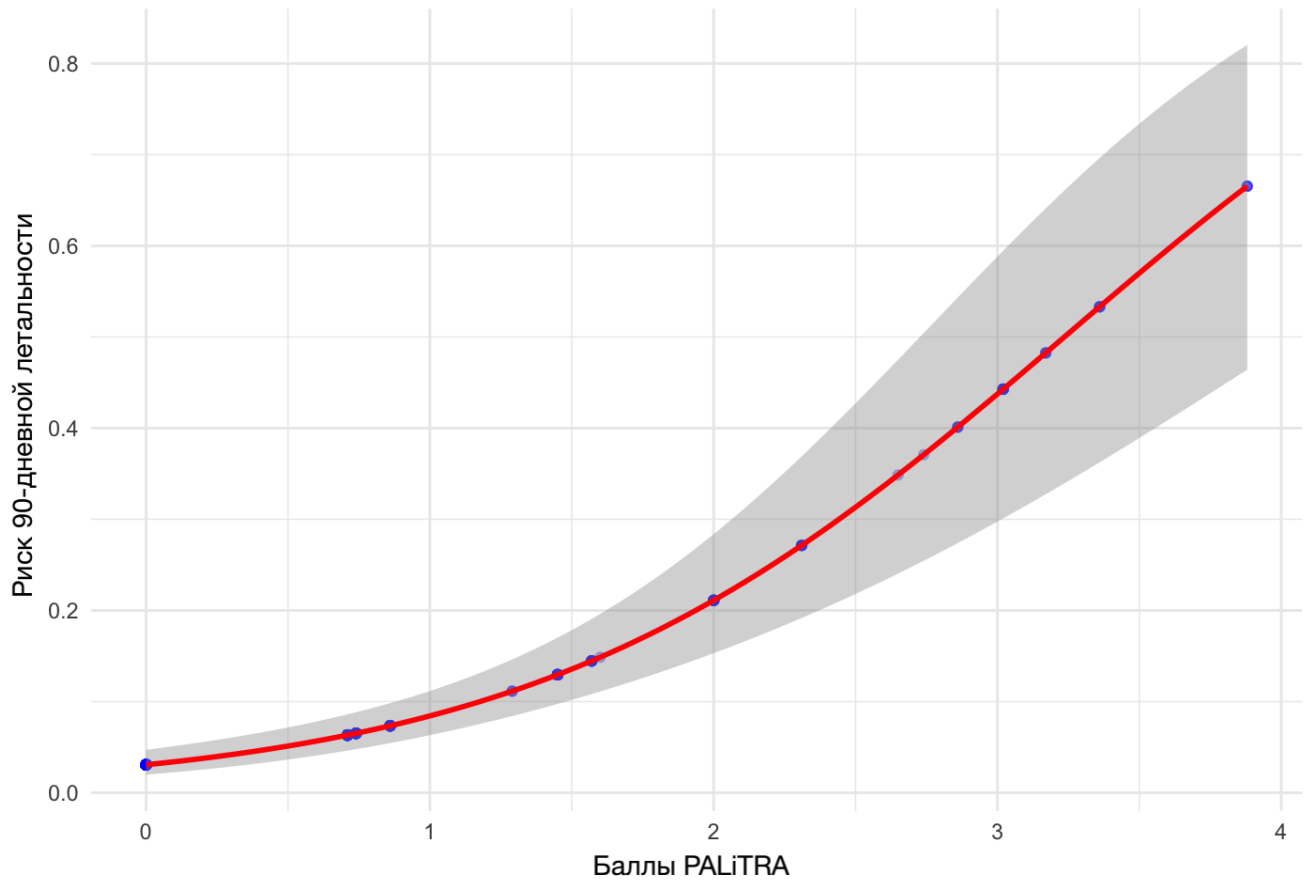


Рисунок 13 — Зависимость предсказанной вероятности 90-дневной летальности от значения балла ПАЛИТРА. Красная линия — логистическая регрессия. С ростом балла вероятность смертности растёт. Голубые точки — наблюдения пациентов: по оси X балл, по оси Y вероятность негативного исхода. Серая область — 95% доверительный интервал. При низких значениях ПАЛИТРА вероятность летального исхода почти нулевая. Дальше она резко идёт вверх. Модель работает как индикатор риска

1) переменная «донор: родственный/посмертный» исключена из модели автоматически, поскольку её вклад при взаимодействии с остальными предикторами оказался минимальным;

2) коэффициенты (баллы) распределены между оставшимися предикторами следующим образом: «Ретрансплантация» — 2,3 (значительный эффект, существенно увеличивающий риск); «Крайне тяжёлое состояние (ОРИТ)» — 1,3

(выраженное влияние на повышение риска); «Острая печёночная недостаточность» — 1,3 (выраженный эффект); «Вес менее 6 кг» — 0,7 (умеренное влияние); «Сплит-трансплантация или редуцированный трансплантат» — 0,9 (умеренный эффект); «PELD/MELD > 23» — 0,7 (умеренное влияние).

Получив данные коэффициенты, которые следует интерпретировать как баллы, оценили предиктивную мощность модели в сравнении с известной шкалой PELD (MELD). На рисунке 12 показано, что AUC ROC для модели ПАЛИТРА составила 0,735, что соответствует высокому прогностическому потенциалу.

3.5 Определение пороговых значений и стратификация риска в соответствии с разработанной предиктивной моделью ПАЛИТРА

Для определения пороговых значений повторно применён метод сегментированной регрессии. После нахождения точки перегиба (breakpoint) рассчитано соответствующее ей пороговое значение, которое после округления до десятых составило 0,8 (исходное значение 0,77) (рисунок 14).

В соответствии с этим пороговым значением был определен первый порог. Балл менее 0,8 соответствовал низкому риску. Второй порог был определён эмпирически и составил 1,6. Веса предикторов, полученные при LASSO анализе, также округлены до десятых.

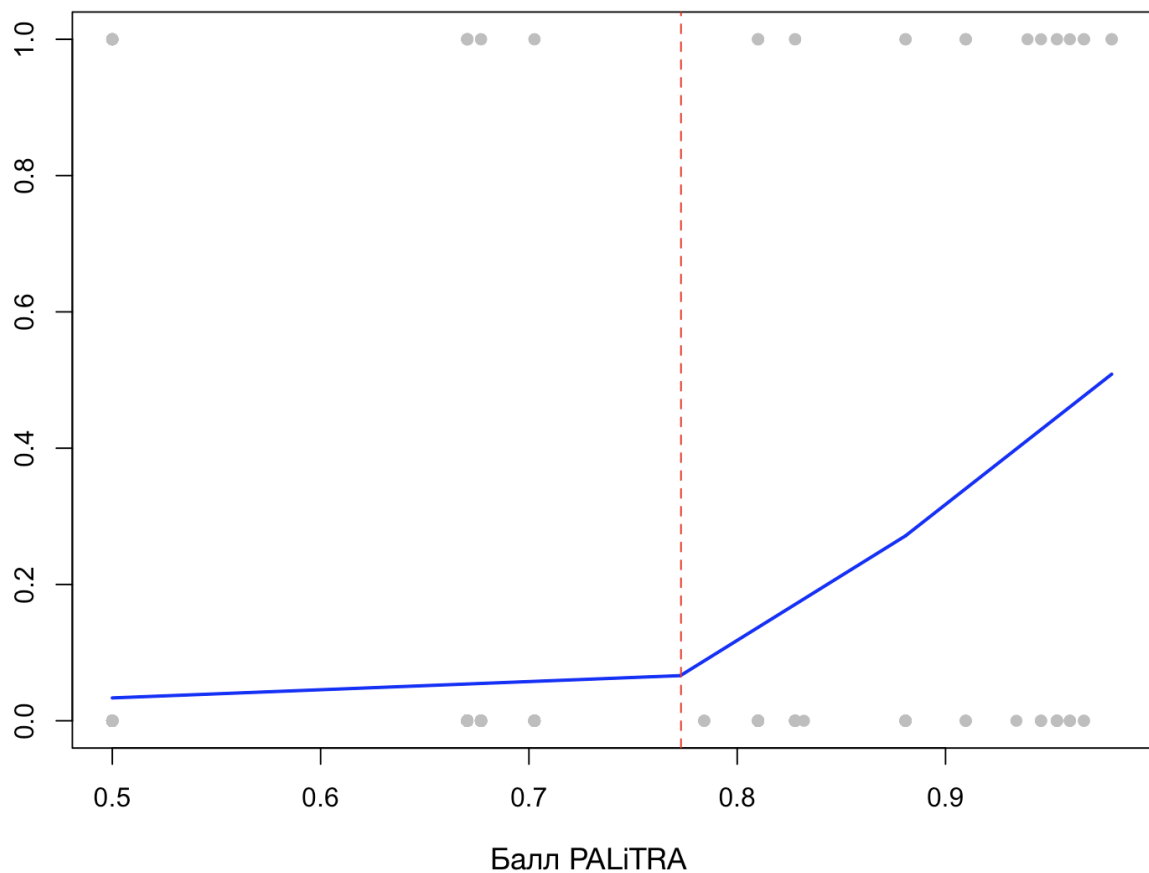


Рисунок 14 — Определение порогового значения (красный пунктир) с применением сегментированной регрессии для значений балла ПАЛИТРА

График выживаемости в раннем послеоперационном периоде (3 мес.) представлен на рисунке 15. Как видно из графика, шкала ПАЛИТРА позволяет наглядно и достоверно стратифицировать риск (рисунок 15, А), тогда как традиционный балл PELD/MELD в значительно меньшей степени коррелирует с прогнозом (рисунок 15, Б), как уже отмечено ранее.

В выборке, использованной при обучении прогностической модели, трёхмесячная выживаемость составила: у пациентов низкого риска — 96,0 %, умеренного риска — 89,0 %, высокого риска — 68,1 %.

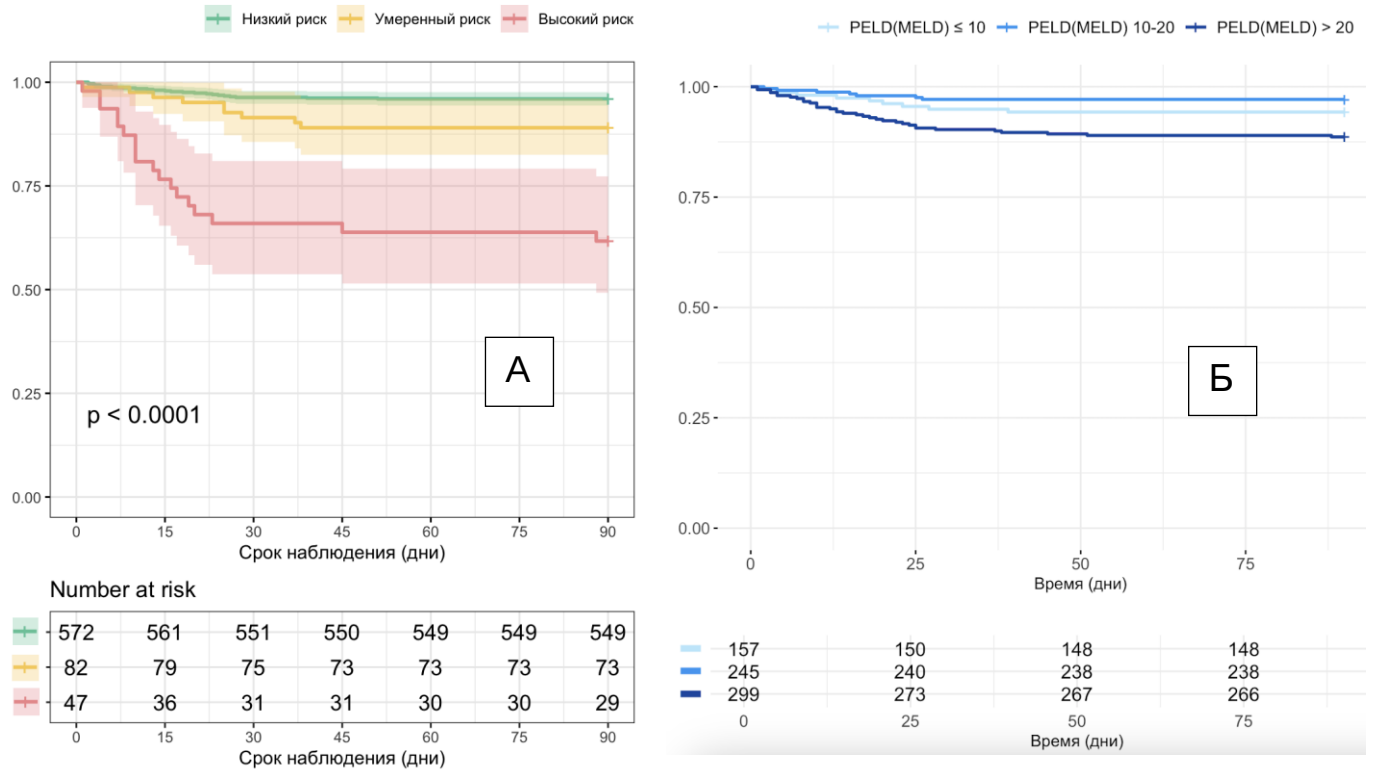


Рисунок 15 — Сравнение кривых 90-дневной выживаемости: в соответствии с классификацией ПАЛИТРА (А) и баллами PELD/MELD ≤ 10; 10–20 и > 20 (Б)

Большинство детей — 81,6 % ($n = 572$) — отнесены к группе низкого риска с прогнозируемо благоприятным результатом трансплантации. К группе умеренного риска отнесены 11,7 % пациентов ($n = 82$), и 6,7 % ($n = 47$) — к наиболее сложной категории с достоверно менее благоприятным прогнозом и ожидаемой пятилетней выживаемостью 53,7–81,0 %. Гистограмма распределения пациентов в соответствии с риском и значением балла представлена на рисунке 16.

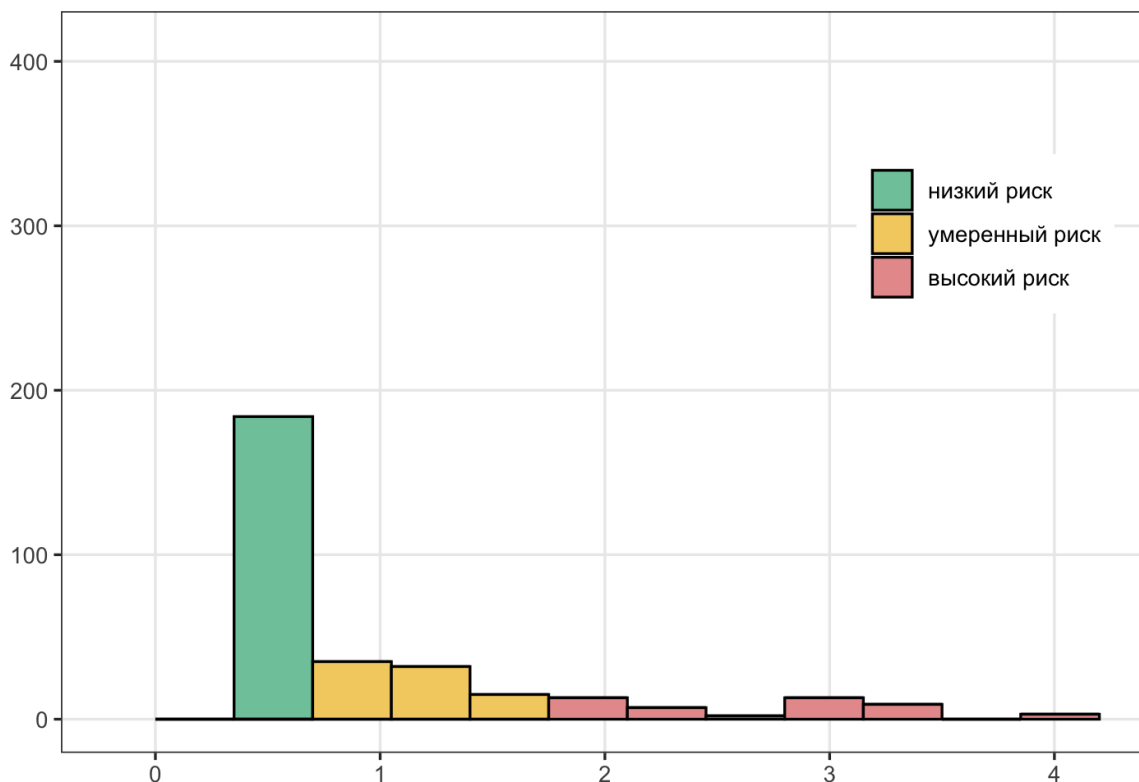


Рисунок 16 — Гистограмма распределения балла ПАЛИТРА по числу пациентов с разбивкой по группам риска внутри выборки

Анализ общей выживаемости подтвердил значимые различия между группами риска. В группе низкого риска показатели оставались стабильно высокими: однолетняя выживаемость составила 93,5 % (95 % ДИ 91,5–95,6), трёхлетняя — 92,6 % (95 % ДИ 90,5–94,8), пятилетняя — 92,4 % (95 % ДИ 90,2–94,6), что отражает благоприятный прогноз для этой категории пациентов.

В группе умеренного риска выживаемость в первый год снижалась заметнее, а затем стабилизировалась: однолетняя — 85,4 % (95 % ДИ 78,0–93,4), трёхлетняя — 82,7 % (95 % ДИ 74,8–91,4), пятилетняя — 82,7 % (95 % ДИ 74,8–91,4). Отдалённые результаты при этом остаются приемлемыми. В группе высокого риска выживаемость была ощутимо ниже — особенно в первые месяцы наблюдения: однолетняя — 68,1 % (95 % ДИ 56,0–82,8), трёхлетняя — 66,0 % (95 % ДИ 53,7–81,0), пятилетняя — 66,0 % (95 % ДИ 53,7–81,0). Долгосрочная выживаемость здесь

падает существенно. Это требует более интенсивного наблюдения и более тщательной предоперационной подготовки.

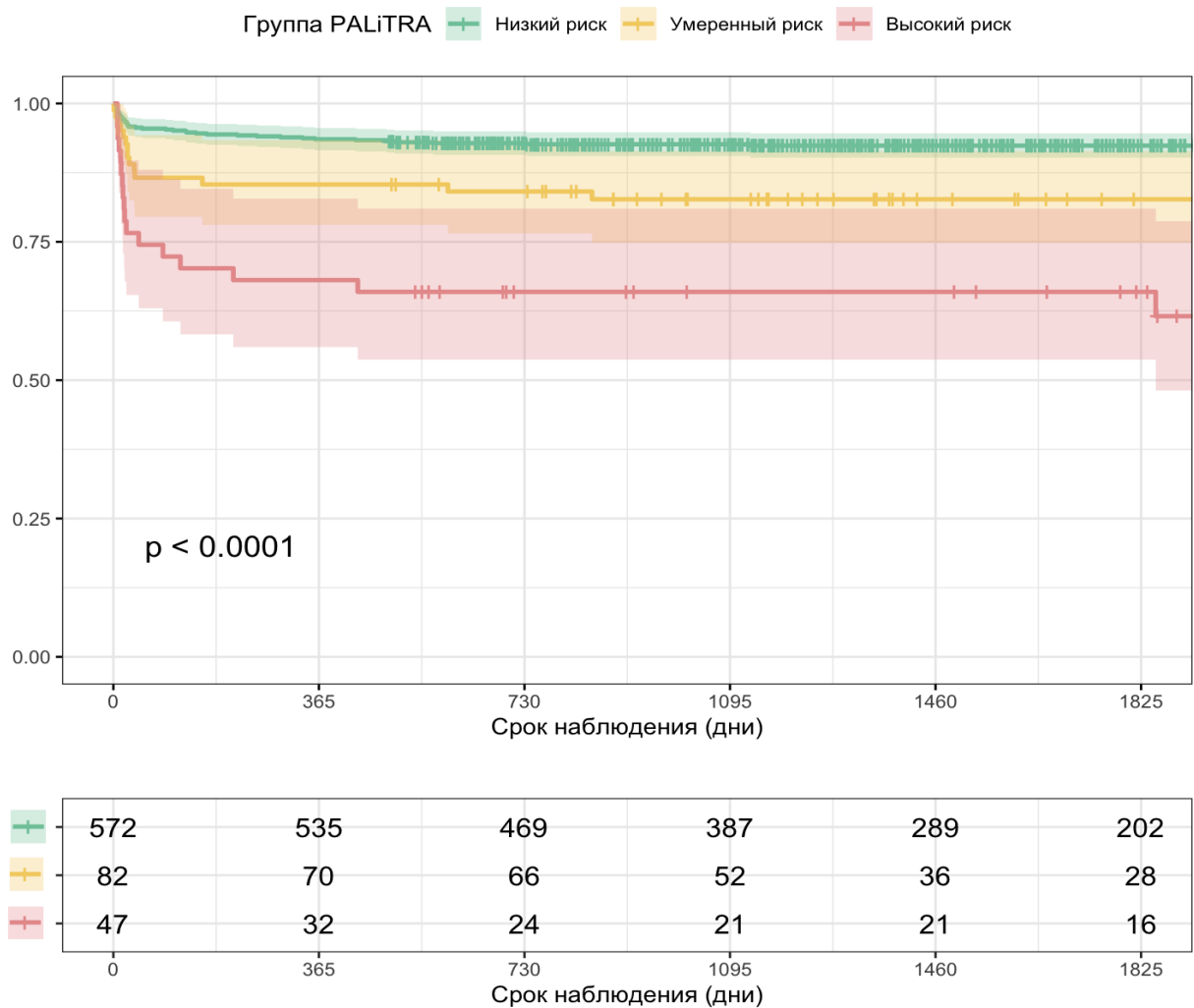


Рисунок 17 — Кривые выживаемости по Каплану – Мейеру для групп риска по шкале ПАЛИТРА

Таким образом, чем выше был балл ПАЛИТРА — тем ниже выживаемость. Сильнее всего это видно в группе высокого риска (балл > 1,6) (рисунок 17).

В настоящей главе показаны все этапы разработки прогностической модели ПАЛИТРА: отбор и группировка переменных, логистический регрессионный анализ, формирование итоговой системы баллов. Сегментированная регрессия для числовых данных дала пороговые значения, на которых построены категориальные переменные. Однофакторный анализ выявил ключевые факторы, влияющие на прогноз трансплантации печени. Многофакторный регрессионный анализ и ROC-анализ показали наиболее значимые предикторы неблагоприятных исходов: ретрансплантация, тяжёлое состояние перед операцией с пребыванием в ОПИТ к моменту трансплантации, использование сплит-трансплантата или редуцированного трансплантата, высокий балл PELD или MELD. ROC-анализ дополнительно уточнил их предиктивную значимость — это позволило упростить модель ПАЛИТРА до шести ключевых переменных. Веса и значимость предикторов установили с помощью LASSO-регрессии.

Стратификация по шкале ПАЛИТРА показала высокую прогностическую ценность для 90-дневной выживаемости после трансплантации печени у детей.

ГЛАВА 4. ВАЛИДАЦИЯ РАЗРАБОТАННОЙ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПАЛИТРА

Неотъемлемой частью разработки прогностических шкал является их валидация. Существует несколько подходов к валидации, некоторые из которых мы применили для разработанной модели. В первую очередь была выполнена так называемая *внешняя временная валидация*. Валидационная выборка представляет собой независимый набор данных (июнь 2023 г. — август 2024 г.; подробная характеристика представлена в главе 2), который ранее не использовался при разработке модели, что позволило проверить, насколько модель применима к новым данным, полученным позже во времени.

Несмотря на то что данные получены из одного и того же центра, временной разрыв и новые пациенты создают условия, при которых данные валидации являются независимыми от данных, использованных для разработки модели. Это делает валидацию более строгой, чем простая внутренняя повторная проверка на исходных данных.

Во второй части главы, с целью более глубокого анализа, выполнена *кросс-валидация* модели, включающая объединение выборок и их случайное перераспределение для повторного тестирования модели, а также оценка стабильности по методу бутстрэпа, оценка калибровки модели и анализ кривой принятия решений, выполненный на основании разработанной модели.

4.1 Внешняя временная валидация

С целью проведения валидации взята независимая выборка пациентов, прооперированных после разработки модели за указанный выше период, что позволило проверить, насколько модель применима к новым данным. Подробная характеристика валидационной выборки представлена в главе 2.

После расчёта баллов ПАЛИТРА для каждого случая пациенты были стратифицированы по группам риска и распределились следующим образом: 86,0 % ($n = 117$) — низкий риск; 5,1 % ($n = 7$) — умеренный риск и 8,8 % ($n = 12$) пациентов были отнесены к группе высокого риска (рисунок 18).

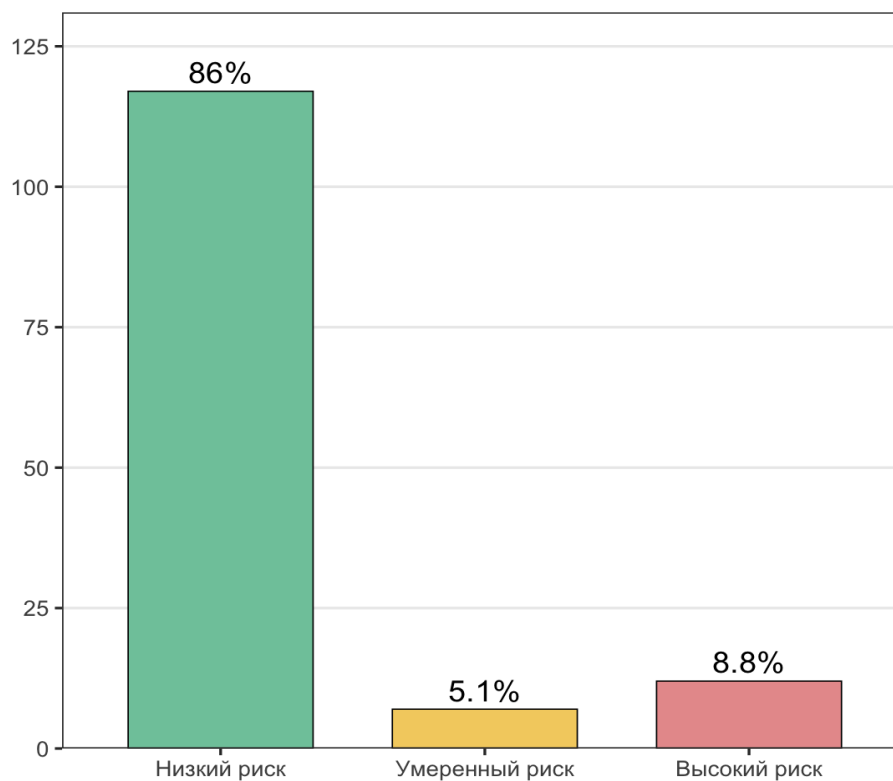


Рисунок 18 — Распределение пациентов по группам риска ПАЛИТРА в валидирующей выборке

Таким образом, характер распределения пациентов в этой группе сопоставим с распределением пациентов в обучающей выборке (см. главу 3).

Валидационная выборка (n=136): 90-дневная выживаемость

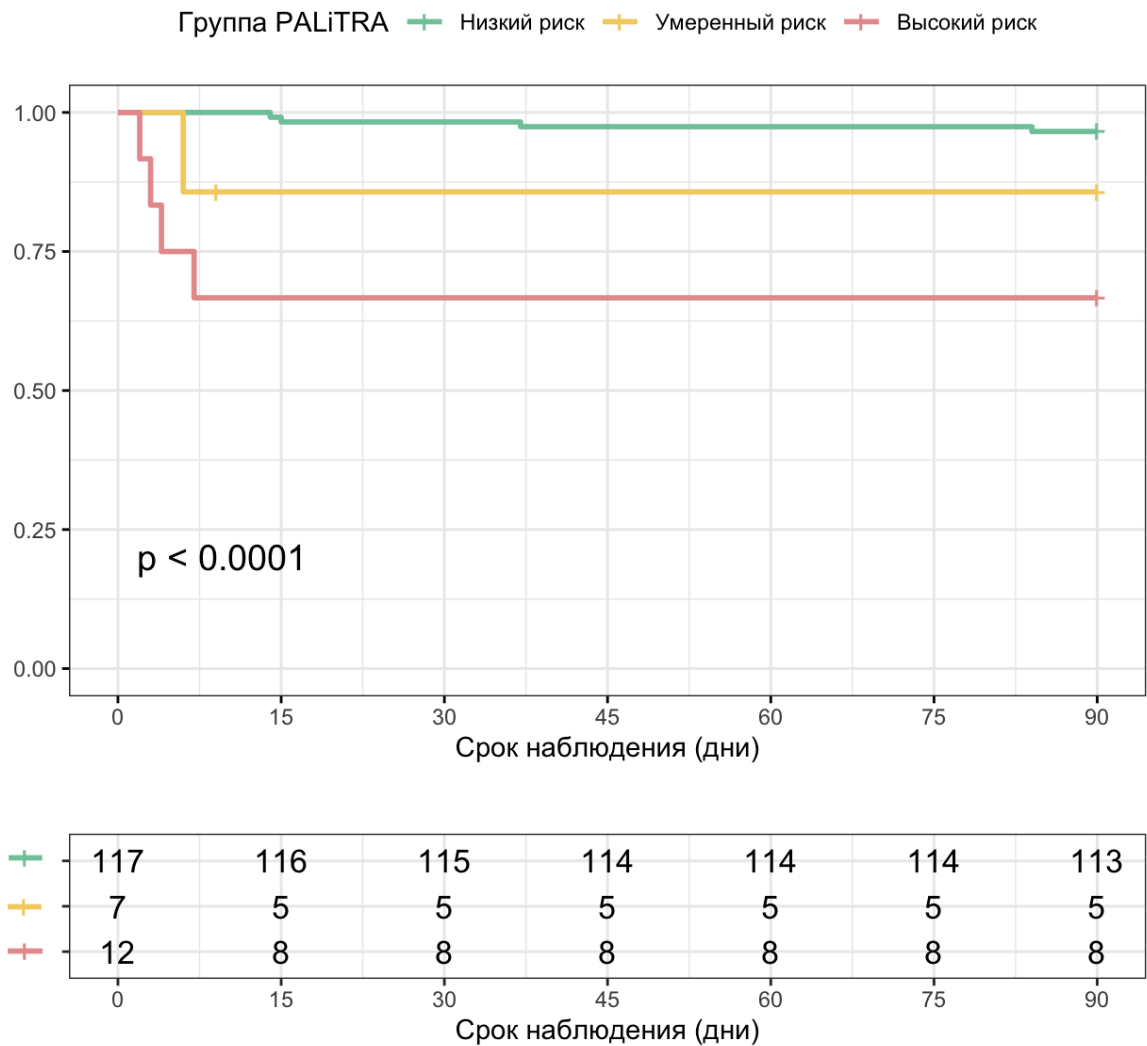


Рисунок 19 — Кривые Каплана – Мейера по группам риска ПАЛИТРА в валидирующей выборке

В стратифицированных по риску группах 90-дневная выживаемость при низком и умеренном риске достоверно не различалась и составила 96,6 % для группы низкого риска и 85,7 % для группы умеренного риска. В группе высокого риска выживаемость значительно снизилась к 90-м послеоперационным суткам до 66,7 % (log-rank тест, $p < 0,001$; рисунок 19).

Частота встречаемости предикторов, входящих в состав прогностической модели, в валидирующей выборке составила: ретрансплантации — 5,1 % ($n = 7$), сплит-трансплантации — 5,1 % ($n = 7$), масса тела ребёнка менее 6 кг — 4,4 % ($n = 6$), нахождение в отделении реанимации к моменту трансплантации — 4,4 % ($n = 6$). Наиболее частым предиктором являлось превышение порогового значения 23 балла по шкалам PELD или MELD — 33,1 % ($n = 45$). Графическое отражение приведено на рисунке 20.

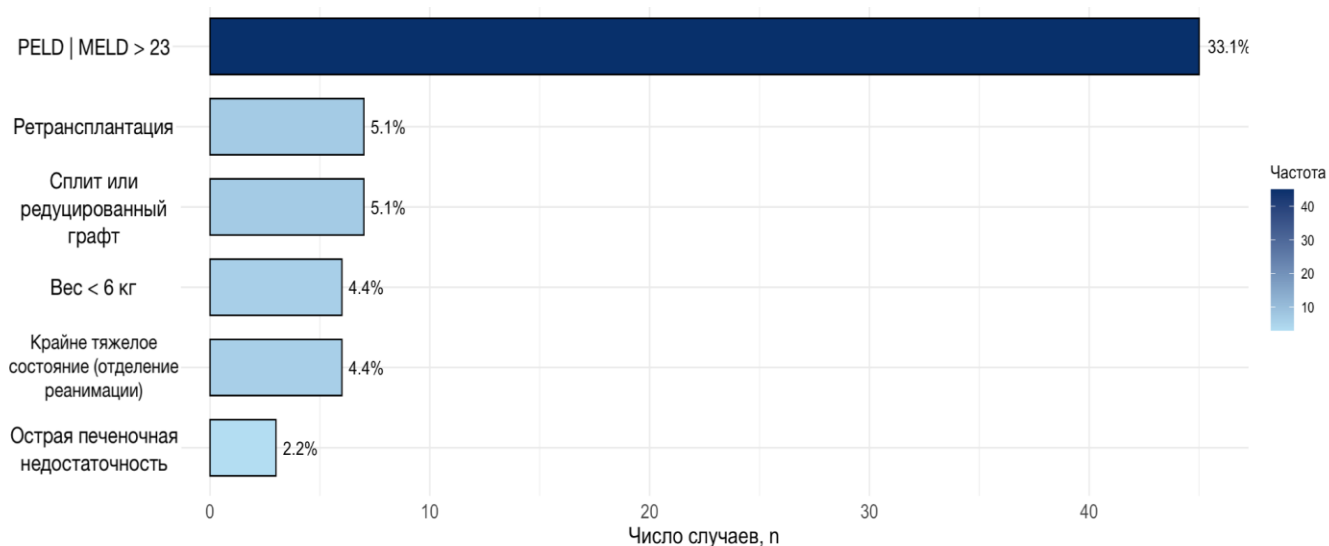


Рисунок 20 — Частота встречаемости предикторов ПАЛИТРА в валидирующей выборке

Наиболее важными метриками, определяющими прогностический потенциал модели на независимых данных, являются AUC ROC и F1-score. Значение AUC ROC для ПАЛИТРА в валидирующей выборке составило 0,736, что соответствует результатам, полученным на обучающей выборке (0,735; см. главу 3). В дополнение оценим AUC ROC для PELD/MELD для объективизации и сравнения: площадь под кривой составила 0,543, что соответствует низкой предиктивной силе (рисунок 21).

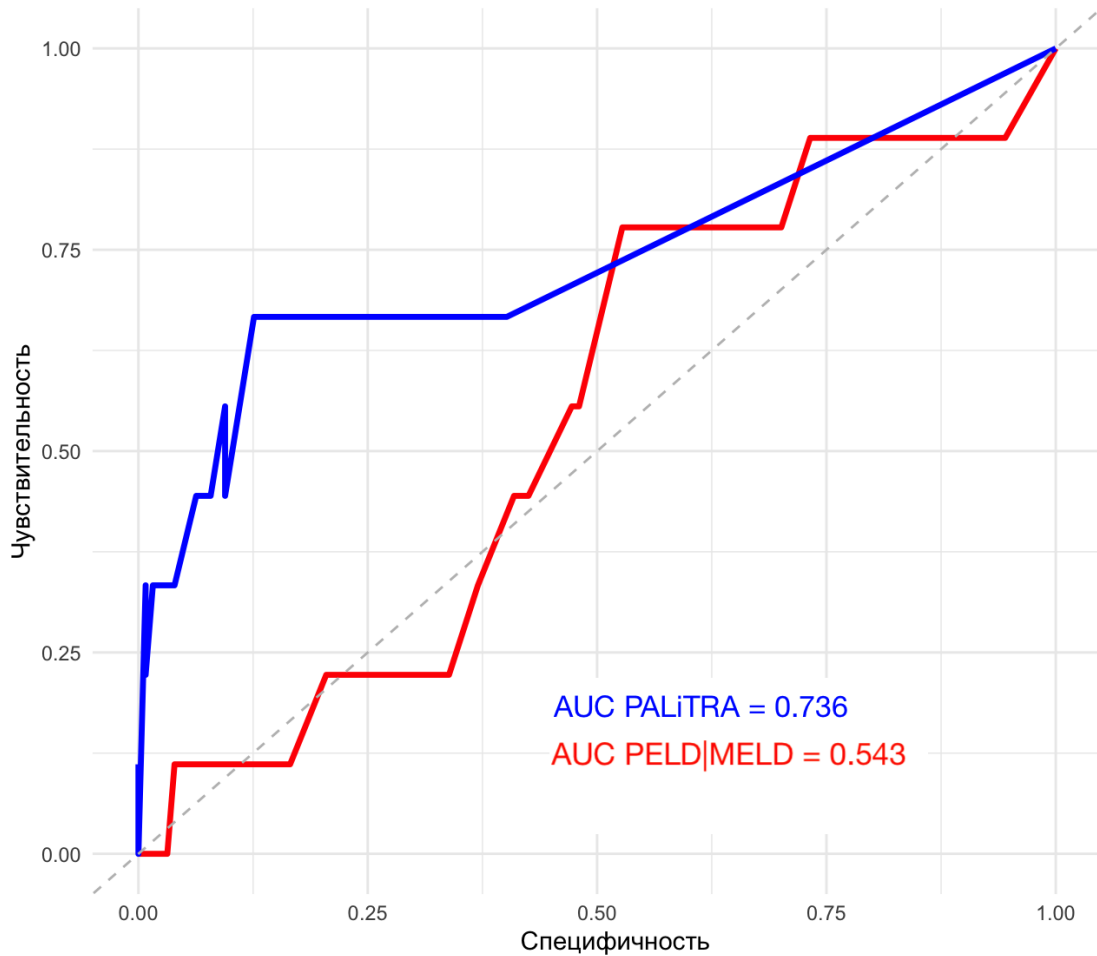


Рисунок 21 — AUC ROC для шкалы ПАЛИТРА (синий цвет) и PELD/MELD (красный цвет) в валидирующей выборке

F1-score — это метрика, используемая для оценки качества бинарной классификации. В рамках валидации модели ПАЛИТРА был проведён анализ с использованием матрицы ошибок, который продемонстрировал следующие результаты. Модель корректно предсказала выживаемость пациентов в 111 случаях, а также успешно идентифицировала 6 случаев летального исхода. Однако наблюдались 16 случаев ложноположительных результатов. Дополнительно модель пропустила 3 случая летального исхода, предсказав выживаемость для этих пациентов. F1-score составил 0.921 (высокий уровень сбалансированности модели).

Общая точность модели составила 86%, демонстрируя её эффективность в условиях низкой инцидентности негативных исходов (рисунок 22).

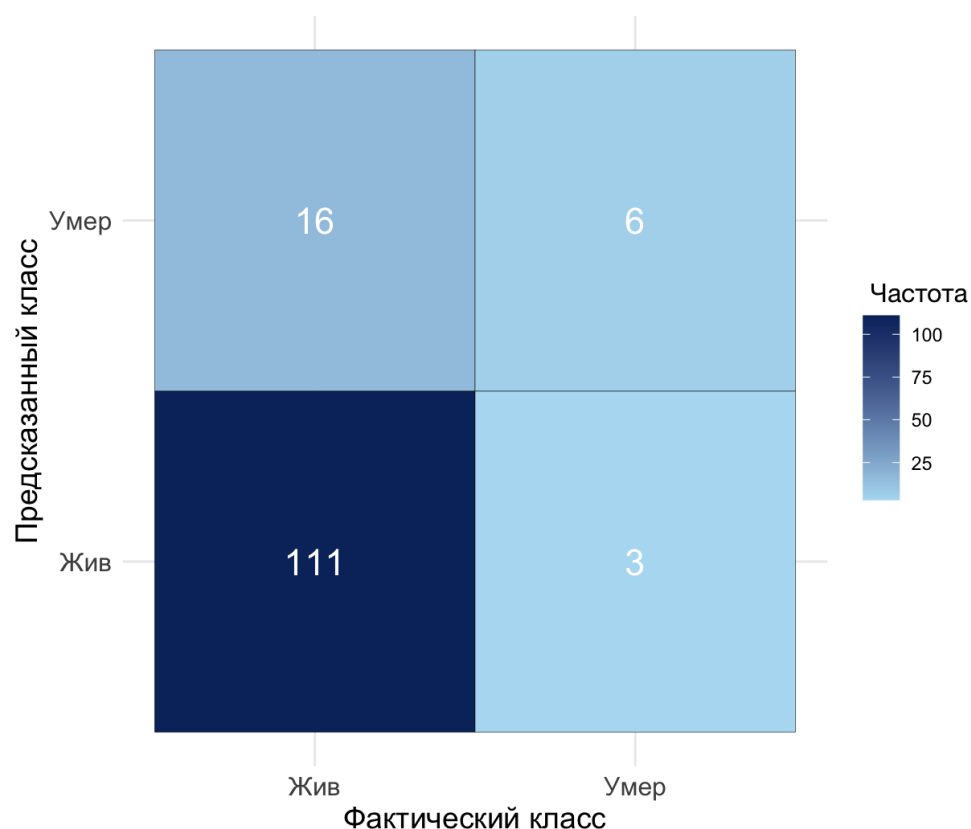


Рисунок 22 — Матрица ошибок для модели ПАЛИТРА

Таким образом, уже на этом этапе валидации результаты демонстрируют, что модель ПАЛИТРА обладает значительным потенциалом для использования в практической медицине.

4.2 Кросс-валидация

Для каждого фолда (случайно сформированной подгруппы) рассчитывали AUC. Этот показатель отражает предиктивную способность модели. Кроме этого, это позволило оценить устойчивость модели в случайно собранных подвыборках. В этих подгруппах AUC составил 0,705; 0,745 и 0,768; среднее — 0,739. ROC-кривые

трёхкратной кросс-валидации приведены на рисунке 23 — кривые проходят близко друг к другу, что демонстрирует высокую стабильность нашей модели.

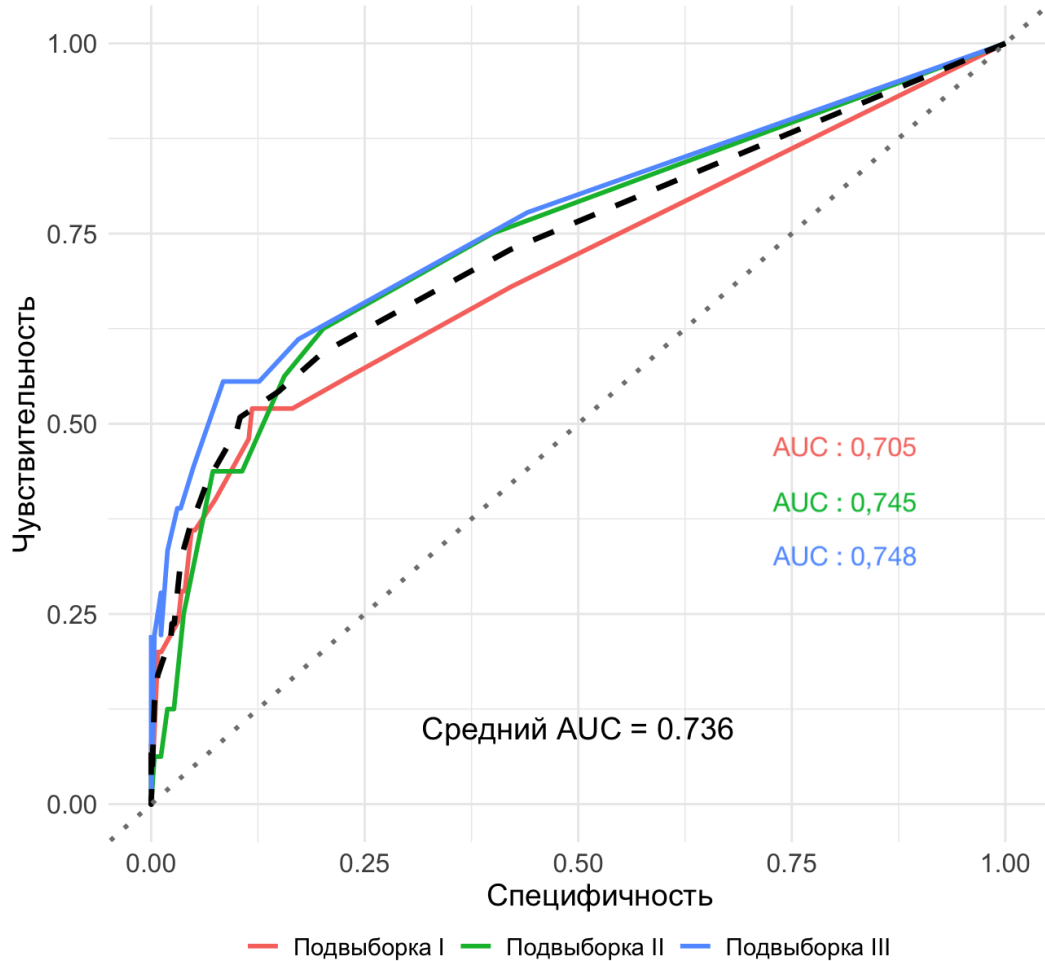


Рисунок 23 — ROC-кривые для трёхкратной кросс-валидации модели ПАЛИТРА

Стабильность ПАЛИТРА дополнительно проверяли методом бутстрэпа: 1 000 повторений на объединённой выборке. Среднее AUC — 0,734, 95 % ДИ 0,662–0,803. Это подтверждает высокую дискриминационную способность модели даже при случайных вариациях выборки и согласуется с результатами кросс-валидации, проведённой ранее. Все это свидетельствует о том, что модель надёжно выделяет группы риска и прогнозирует 90-дневную летальность.

Бутстрэп показал, что значительных отклонений в предиктивной способности модели нет — это важно для применения в клинике. Распределение AUC по бутстрэп-выборкам — Рисунок 24.

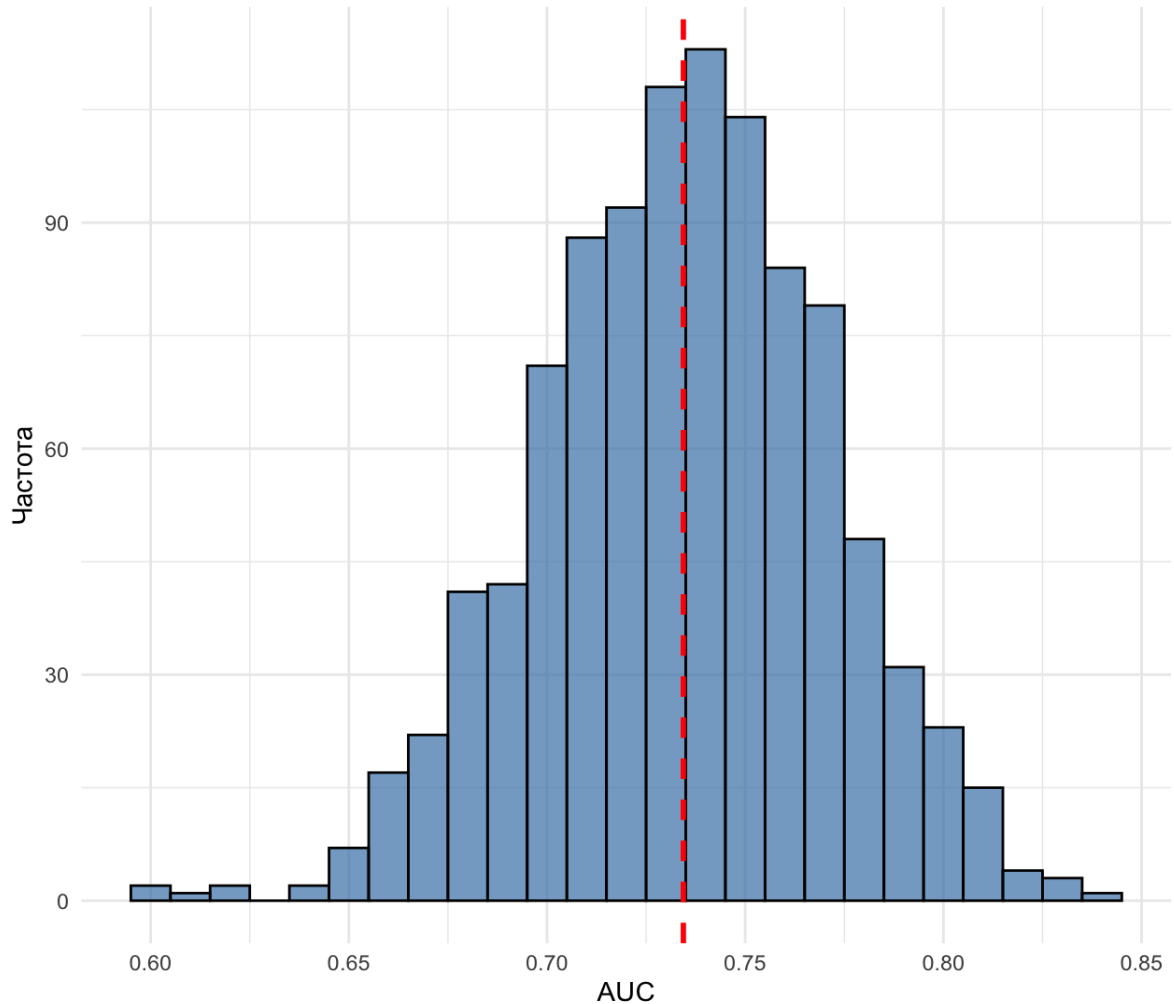


Рисунок 24 — Гистограмма распределения AUC ROC объединённой выборки по методу бутстрэп

4.2.1 Оценка калибровки модели

Калибровка показывает, насколько предсказанная вероятность совпадает с реальной частотой событий. График калибровки нашей модели построили на объединённой выборке — для проверки точности предсказаний относительно реальной частоты 90-дневной летальности у детей после трансплантации печени

(рисунок 25). Он показывает, насколько точно предсказанные вероятности соответствуют фактическим исходам.

На графике три линии:

- Идеальная калибровка (*Ideal*): расчётная эталонная линия, где предсказанные вероятности полностью совпадают с реальными.
- Наблюдаемая калибровка (*Apparent*): линия, отражающая работу модели на исходных данных; может давать небольшие отклонения.
- Скорректированная на смещение (*Bias-corrected*): линия после бутстрэп-коррекции (см. выше) — даёт более точную оценку калибровки.

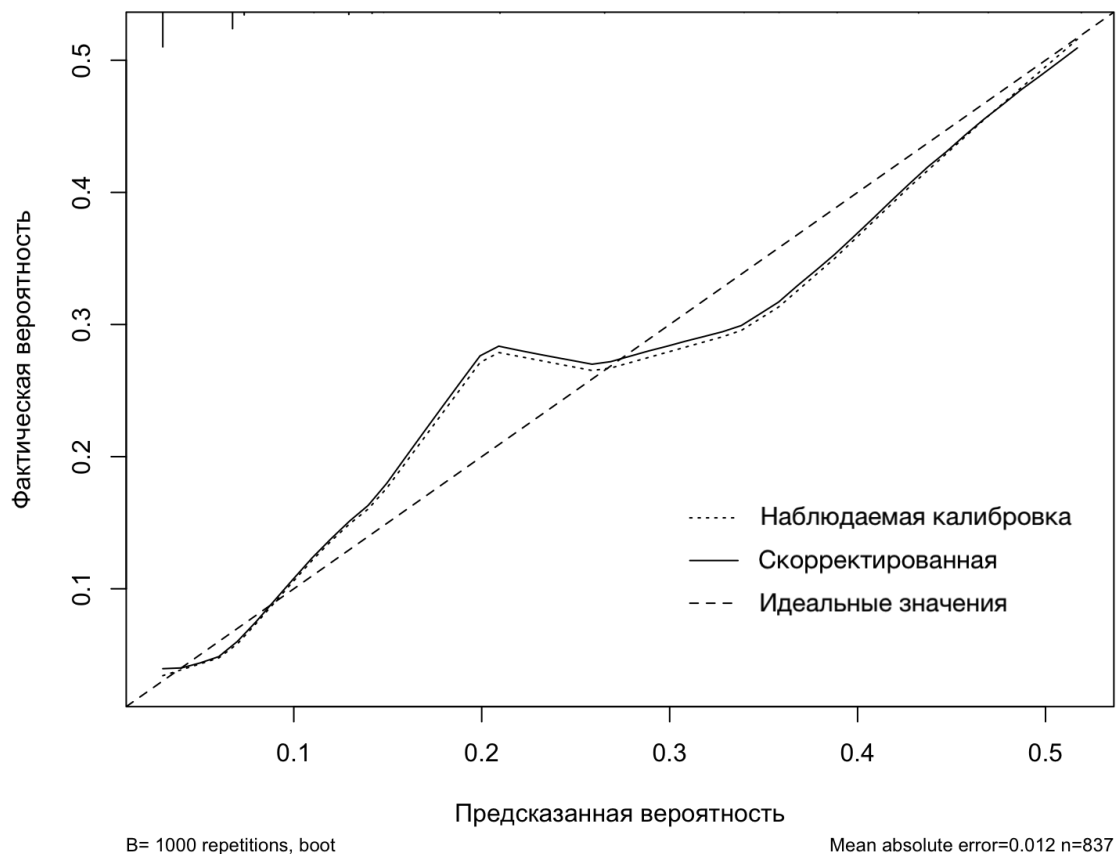


Рисунок 25 — График калибровки модели ПАЛИТРА

Скорректированная линия проходит близко к идеальной по всему диапазону вероятностей (0,1–0,5) — предсказания разработанной шкалы точны. Наблюдаемая калибровка отклоняется минимально, в основном в области средних вероятностей

(0,2–0,3). Для количественной оценки рассчитали метрики калибровки: средняя абсолютная ошибка, средняя квадратичная ошибка и 90-й процентиль абсолютной ошибки. В 90 % случаев отклонения предсказаний от реальных значений не превышают 0,013.

Иными словами, разработанная модель хорошо откалибрована, отклонения минимальны. Предсказания адекватно отражают риск 90-дневной летальности. Например, при предсказанной вероятности 30 % фактическая частота летальных исходов близка к этому значению — это снижает риск ошибок при клинической оценке. Точность предсказаний особенно важна в педиатрической трансплантологии: правильная стратификация по риску позволяет рациональнее использовать ресурсы и строить индивидуальные планы наблюдения. По средней и квадратичной ошибкам предлагаемая нами шкала превосходит традиционные шкалы — в том числе PELD/MELD.

4.2.2 Анализ кривой принятия решений

Помимо статистической точности (AUC ROC) для клинического применения важна оценка практической полезности прогноза. Для оценки клинического преимущества разработанной модели провели анализ кривой принятия решений (Decision Curve Analysis, DCA). На рисунке 26 — результативность прогнозирования риска 90-дневной летальности нашей моделью в сравнении с PELD/MELD. Порог вероятности высокого риска (ось X) — это значение, начиная с которого пациента относят к группе повышенного риска. Стандартизированный показатель прогностической результативности (ось Y) показывает, насколько более точно модель выделяет пациентов с высоким риском и сокращает число ошибочных классификаций.

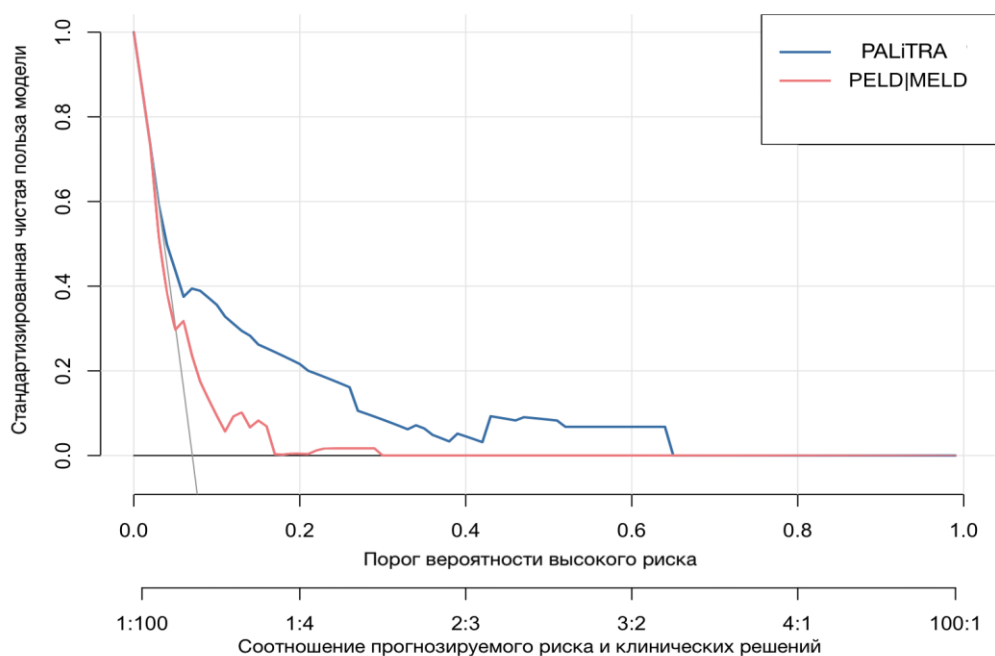


Рисунок 26 — График анализа кривой принятия решений для модели ПАЛИТРА

На низких порогах (0–0,2) разработанная шкала прогнозирует хорошо. В этом диапазоне она своевременно выявляет пациентов из группы повышенного риска и минимизирует число ложноположительных. На средних порогах (0,2–0,4) преимущество над PELD/MELD сохраняется. На высоких порогах (> 0,4) результативность модели снижается — но в этой зоне пациенты с экстремальным риском обычно очевидны клинически, и роль модели становится второстепенной. Наибольшую полезность предлагаемая нами шкала демонстрирует в диапазоне 0,1–0,4 — именно здесь она эффективно выделяет пациентов с высоким риском 90-дневной летальности, несмотря на низкую инцидентность негативного исхода.

Проведённая валидация подтвердила высокую эффективность и клиническую значимость разработанной модели для прогнозирования риска 90-дневной летальности у детей. Для объективной оценки последовательно применили несколько подходов:

внешнюю временную валидацию, кросс-валидацию, бутстрэп-анализ, а также анализ калибровки и кривой принятия решений. Все они подтвердили точность и стабильность разработанной модели. Это делает её перспективным инструментом в клинической практике.

Внешнюю временную валидацию провели на данных, собранных с июня 2023 по август 2024 года, то есть на ранее не использованных в качестве обучения наблюдениях. AUC ROC составил 0,736: модель уверенно различает группы низкого и высокого риска летального исхода. Результаты сопоставимы с обучающей выборкой, что является подтверждением её надёжности. Традиционные шкалы PELD и MELD показали значительно более низкий результат (AUC ROC = 0,543) — преимущество нашей шкалы по точности прогнозирования очевидно.

Отдельно оценили калибровку — насколько точно предсказанные вероятности совпадают с реальной частотой событий. После бутстрэп-коррекции предсказания практически совпадают с идеальной линией. Это исключает как недооценку, так и переоценку риска.

Анализ кривой принятия решений добавил практическое измерение к оценке модели. Наибольшую эффективность разработанная шкала демонстрирует в диапазоне порогов вероятности от 0,1 до 0,4, что соответствует зонам наибольшей клинической неопределённости. Именно здесь модель помогает выделять пациентов, требующих особого внимания, и сокращает ошибки стратификации. На низких порогах удавалось своевременно выявлять пациентов с риском без ложноположительных результатов. На средних порогах преимущество перед PELD/MELD сохраняется.

Кросс-валидация и бутстрэп подтвердили стабильность нашей модели. Даже при случайных изменениях в выборках предиктивная сила сохраняется. Среднее AUC 0,734 с ДИ 0,662–0,803 свидетельствует об устойчивости и надёжности. Это дает основание полагать, что разработанная шкала может быть применима в разных клинических условиях.

ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЕ И ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ В ПОДГРУППАХ ВЫСОКОГО РИСКА

Настоящая глава систематизирует накопленный клинический опыт: разобраны особенности хирургической тактики в разных сценариях, подходы к анатомическим и техническим сложностям, стратегии снижения рисков при ограниченном функциональном резерве. Отдельно сопоставлены хирургические решения и клинические исходы — это, как нам представляется, помогает выстраивать более взвешенный и адаптивный подход к трансплантации печени у детей с наиболее высокими периоперационными рисками.

5.1 Ключевые подходы, определяющие технический успех трансплантации

Технический успех любого оперативного вмешательства является основой и отправной точкой для достижения благоприятного клинического результата. В то же время это необходимое, но недостаточное условие положительного исхода трансплантации. Тем не менее именно технический успех является ключевым параметром, влияющим на прогноз.

В контексте трансплантации печени — как вмешательства с высоким требованием к техническому исполнению всех этапов — хирургический фактор приобретает огромное значение. Независимо от показаний, возраста и типа трансплантата технический успех трансплантации опирается на четыре взаимосвязанных «столпа»: (1) достаточный объём *функциональной* паренхимы печени, (2) адекватный приток (портальный и артериальный), (3) хороший венозный отток, (4) надёжная билиарная реконструкция. Принципы, сформулированные S.G. Lee ещё в 2015 году, кажутся очевидными, однако они подчёркивают, что

«технический успех» — это не просто набор отдельных приёмов, а целостный подход к достижению устойчивой функциональной состоятельности трансплантата и предсказуемого послеоперационного течения [194]. Далее рассмотрим каждый пункт в отдельности.

5.1.1 Достаточный объём функциональной паренхимы

Достаточный объём функциональной паренхимы печени является основополагающим аспектом трансплантации печени независимо от варианта графта. Ключевым понятием тут является именно функциональность паренхимы, что является отступлением от прямого перевода работы S.G. Lee¹ в пользу более современной трактовки природы синдрома малого трансплантата. На функциональность трансплантированной печени может оказать влияние как техническая погрешность на донорском этапе или на этапе имплантации (венозная гиперемия, портальная гипер- и гипоперфузия или недостаток артериального кровоснабжения), так и качество паренхимы (жировой гепатоз, длительная статическая консервация, фиброз). Если первое больше относится к трансплантации от прижизненного донора, то второе [качество паренхимы] имеет смысл при трансплантации субоптимальной печени посмертного донора. И в том, и в другом случае существует риск получения неадекватного количества активно функционирующих гепатоцитов, что потенциально ведёт к развитию ранней дисфункции трансплантата. В этой связи синдром малого трансплантата (*small-for-size syndrome*) правомочно рассматривать как частный случай дисфункции [194]. При этом в абсолютном значении количество паренхимы может быть достаточным или даже избыточным.

¹ В своей оригинальной работе S.G. Lee [181] говорит об адекватном объёме трансплантата без привязки к степени его функциональности.

Говоря о необходимом количестве паренхимы, можно прибегнуть к известным формулам расчёта стандартного объёма печени и сопоставлению их с предлагаемым объёмом потенциального трансплантата, однако на практике эти методы уже почти не применяются. Отношение массы трансплантата к массе тела реципиента (*graft-to-recipient weight ratio, GRWR*) — это простой и устоявшийся способ калькуляции, широко применяемый на практике. Согласно актуальным рекомендациям, GRWR не должен быть меньше 0,8 для минимизации рисков развития синдрома малого трансплантата [195]. Эта цифра подходит лишь для очень ориентировочного прогнозирования рисков развития дисфункции, поскольку значительный вклад вносят выраженность портальной гипертензии у реципиента, которая затем реализуется в портальную гиперперфузию трансплантата, а также функциональность паренхимы, которая может быть скомпрометирована её качеством в случае посмертного трансплантата или неоптимальным венозным оттоком в случае использования фрагментарного трансплантата от прижизненного донора или при сплит-трансплантации.

5.1.2 Адекватный приток (артериальный и портальный)

Адекватный приток — другой очевидный фактор, определяющий успех трансплантации. Стандартный паттерн реваскуляризации печёчного трансплантата предполагает последовательное формирование портального анастомоза, за которым следует проведение портальной реперфузии и формирование артериального притока. Для более детального понимания патологических аспектов спланхнического кровообращения при хроническом диффузном поражении печени целесообразно остановиться на этом несколько подробнее.

Гемодинамика портальной системы при циррозе претерпевает фундаментальные изменения. Портальный блок на уровне цирротической печени приводит к росту градиента портального давления свыше 12 мм рт. ст., что клинически определяет портальную гипертензию. В ответ развивается спленомегалия: увеличенная селезёнка формирует дополнительный ёмкостной резервуар, вследствие чего её вклад в портальный кровоток возрастает с физиологических 20–30 % до 50–70 %. Одновременно активируется процесс коллатерализации с образованием крупных и мелких портосистемных шунтов. Это сопровождается сбросом в системный кровоток медиаторов — интерлейкина-1 β , эндотелина-1, TNF- α , оксида азота, эндотоксинов, — что формирует феномен гипердинамической циркуляции: увеличение сердечного выброса, снижение системного сосудистого сопротивления и рост объёма циркулирующей плазмы. В совокупности с увеличенной селезёночной массой это удваивает ёмкость портального русла ($c \approx 1,25$ л до 2,5 л).

Артериальный приток также подвергается адаптивным и структурным изменениям. Ключевую роль играет буферный ответ печёночной артерии (*Hepatic Artery Buffer Response, HABR*), обусловленный накоплением аденозина при недостаточном портальном кровотоке. Артериальный буферный ответ реализуется через вазодилатацию печёночной артерии, что поддерживает суммарный кровоток через синусоиды. На морфологическом уровне выявляются гипертрофия гладкомышечной оболочки, снижение эластичности сосудистой стенки и элементы эндотелиального фиброза. Аналогичные процессы происходят в селезёночной артерии, которая компенсаторно увеличивается в диаметре, соответствуя массивной гипертрофии селезёнки [196, 197].

В условиях трансплантации печени эти нарушения формируют нефизиологические паттерны афферентного кровоснабжения. Наиболее значимым феноменом становится портальная гиперперфузия, особенно в трансплантатах с

ограниченным объёмом портального русла — например, при использовании фрагментарных графтов. При этом выраженность гиперперфузии зависит не только от величины *graft-to-recipient weight ratio (GRWR)*, но и от степени портальной гипертензии и ёмкости портального русла. Таким образом, даже при $GRWR > 1$ возможна клинически значимая гиперперфузия, что неоднократно отмечалось у детей в нашей серии наблюдений.

Механизмы повреждения трансплантата при портальной гиперперфузии достаточно изучены. Ключевыми факторами являются оксидативный стресс и синусоидальное сдвиговое напряжение (*shear stress*), приводящие к эндотелиальной дисфункции и прогрессирующему повреждению паренхимы. Дополнительно описан парадоксальный механизм ишемического повреждения вследствие артериальной гипоперфузии, развивающийся на фоне избыточного портального кровотока. Этот феномен обусловлен тем же буферным ответом печёночной артерии (HABR), но реализуется уже в направлении «обеднения» артериального русла [198, 16, 197].

В то же самое время в случае наличия значимых портосистемных шунтов, развившихся на фоне коллатерализации, может наблюдаться отклонение портального кровотока по гемодинамически значимым шунтам. Это явление будет называться *портальным обкрадыванием трансплантата*, которое ведёт к увеличению риска тромбоза воротной вены или портальной гипоперфузии [199, 200]. Таким образом, интраоперационный мониторинг объёмного кровотока или давления в портальной системе является необходимым для обеспечения адекватного портального притока. При этом модуляция избыточной портальной перфузии может быть осуществлена посредством лигирования селезёночной артерии или спленэктомии, а гипоперфузии — путём идентификации и лигирования значимых спленоренальных шунтов.

В этой связи следует руководствоваться определёнными реперными точками, которые хоть и являются преимущественно эмпирическими, уже валидированы во многих протоколах, а также приведены в актуальных рекомендациях [199, 200]. Так, целевыми значениями объёмного кровотока являются от 90 до 250 мл/мин/100 г, а давление в воротной вене не должно превышать 15 мм рт. ст. [199, 200]. Артериальный приток также может быть скомпрометирован развитием обкрадывания по селезёночной или гастродуоденальной артерии, поэтому в нашей серии мы рутинно лигировали ГДА, и опционально — селезёночную артерию.

5.1.3 Качественный венозный отток

Кратко осветив вопросы объёма и качества паренхимы, а также нюансов афферентного кровоснабжения трансплантата, целесообразно коснуться темы формирования качественного венозного оттока. Вариантная анатомия печени такова, что при любом варианте фрагментарного трансплантата существуют сценарии с наличием двух, трёх и более значимых вен, активно участвующих в венозном дренаже какой-либо значимой области печени. Нереализованный отток от этих участков трансплантата по причине неэффективного анастомоза либо нераспознанной значимости конкретной вены может привести к локальной венозной гиперемии разного объёма, которая может функционально блокировать достаточно значимый объём паренхимы. Для этого применяются различные хирургические методики, направленные на максимизацию оттока (рисунок 27).

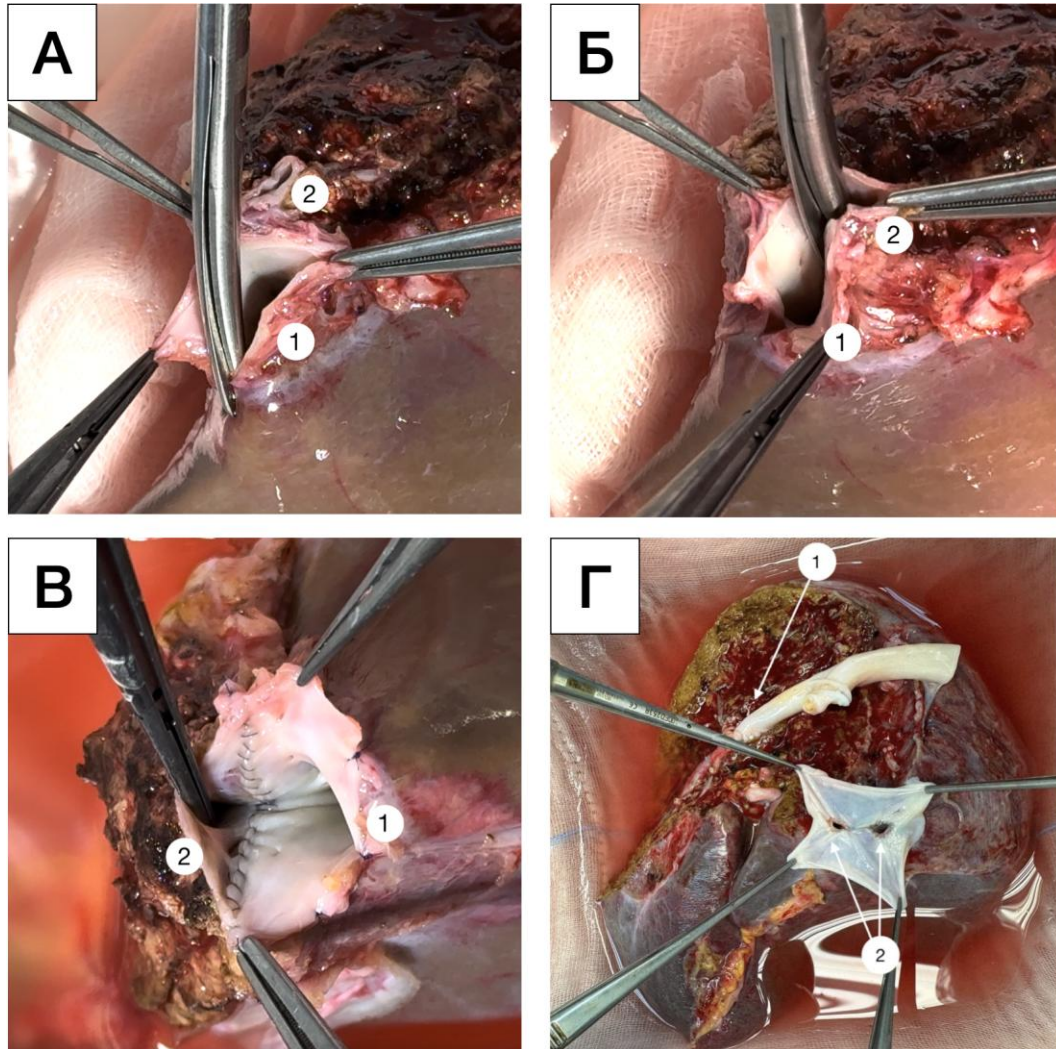


Рисунок 27 — Этапы венопластики на препаровочном столе: А, Б, В – максимизация венозного оттока при трансплантации левой доли печени (1 – левая печёночная вена, 2 – средняя печёночная вена); Г – венопластика значимых дополнительных вен сосудистыми аллографтами на трансплантате правой доли печени (1 – пластика вены V сегмента сосудистым кондуитом из общей подвздошной артерии, 2 – пластика крупных нижних правых вен венозной заплатой)

Трансплантация целой печени значительно реже, но в более драматической форме может осложниться проблемами с венозным оттоком. При кавасберегающих вариантах кавальной реконструкции, например *piggy back* по Tzakis [201] или бок-в-бок по Belghiti [202], может иметь место скручивание или складывание анастомоза, а

в связи с тем, что единый анастомоз определяет отток от всей печени, его полная техническая состоятельность имеет принципиальное значение [203].

5.1.4 Билиарная реконструкция

Билиарная реконструкция стоит особняком от вышеизложенных принципов сосудистой реконструкции и функциональности паренхимы. Билиарные осложнения, как наиболее частые хирургические осложнения трансплантации печени, достоверно определяют как ближайший, так и отдалённый прогноз трансплантации. Состоятельность анастомоза определяется герметичностью, проходимостью и геометрией анастомозируемых соустьев, а также адекватным кровоснабжением анастомозируемых тканей как со стороны донора, так и реципиента [58, 201]. Рассмотрим каждый из этих аспектов и обсудим практические методы их достижения.

Герметичность обеспечивается точной атравматичной адаптацией слизистых, равномерными интервалами стежков и корректным выбором шовного материала. Биологические клеи (фибриновый, альбумин-глутаральдегидный, цианоакрилатный и др.) могут использоваться как вспомогательный укрепляющий приём, но не заменяют правильную технику.

Прочность и геометрия — ключевое функциональное требование. Любое нарушение соосности (перекрут, перегиб, ступенчатая деформация, интерпозиция тканей) способно нарушать желчный отток даже при формальной проходимости просвета; поэтому анастомоз должен быть без натяжения и с выверенной геометрией.

Адекватное кровоснабжение — наиболее чувствительный аспект, поскольку проток кровоснабжается из перибилиарного артериального сплетения, на которое прямо или косвенно могут повлиять любые нарушения его микроциркуляции, в

том числе на донорском этапе, а также время ишемии, коагуляционное повреждение и любое нарушение артериальной перфузии трансплантата (тромбоз, стеноз, стилл-синдром и др.) [204].

Логичным образом технически более требовательными являются анастомозы при трансплантации фрагментов печени, в частности при родственной трансплантации, поскольку они имеют, как правило, меньший диаметр и зачастую несколько устьев [205, 206]. Опыт нашей серии наблюдений показал, что следующие принципы выполнения этапов имеют особое значение при сплит-трансплантации, а также при трансплантации от прижизненного донора.

[На донорском этапе]:

— Разделение протоковой пластинки на завершающих этапах резекции. Разделённая и разведённая паренхима позволяет под визуальным контролем более детально оценить билиарную анатомию, при необходимости осуществить точечный гемостаз прошиванием и исключает длительное истечение желчи в рану. На этом этапе могут быть использованы методики дополнительной визуализации, такие как прямая холангиография или флюоресцентная холангиография путём введения индоцианина зелёного (*ICG*).

— Применение некоагуляционных методов при выделении портальной пластинки. В первую очередь речь идёт об использовании ультразвукового диссектора (например, ультразвукового кавитронного хирургического аспиратора), но также могут быть использованы и другие ультразвуковые или водоструйные диссекционные девайсы. В самом примитивном варианте высокоинтенсивная аспирация через тонкий наконечник (3–5 мм) в сочетании с интенсивным орошением протоковой зоны водой способна эффективно разрушить паренхиму и обеспечить необходимую визуализацию. В случае необходимости целесообразно использовать точечный гемостаз прошиванием.

— Разделение протоков с использованием метода двух бужей. Этот метод описан ранее в работе Э.Ф. Кима [207] и заключается в определении плоскости разделения протока посредством последовательного надсечения протока и расположении пуговчатых металлических бужей таким образом, чтобы один из них был направлен в холедох, а другой в проток трансплантата (для эксплантации правой доли оптимально направлять в правый задний проток). Оптимальная трасса разделения при этом будет лежать непосредственно между бужами.

[На реципиентском этапе]:

— Минимальная хиларная диссекция. Перихоледохиальное сплетение — единственный источник кровоснабжения протока. Если сохранить эту сеть и убедиться в наличии артериального кровотока из среза протока, можно рассчитывать на адекватное кровоснабжение. *High hilar dissection* по K.W. Lee [208] позволяет получить проток достаточной длины для формирования свободного от натяжения анастомоза.

— Эверсионный билио-билиарный анастомоз. Внутренняя часть просвета жёлчного протока реципиента в точке выворачивания (эверсии) является интактной, хорошо кровоснабжаемой областью. Выворачивание слизистой оболочки реципиента позволяет скорректировать несоответствие диаметров, где донорский проток, как правило, меньшего диаметра. Таким образом, с использованием узловых швов можно достичь герметичного и хорошо кровоснабжаемого соустья конец-в-конец.

— Гепатикоеюностомия на Ру-петле. При наличии двух и более протоков более надёжным и целесообразным представляется формирование гепатикоеюностомии на выключенной по Ру петле [205].

— Наружно-внутреннее стентирование протоков. В случае билио-билиарной реконструкции это дренирование по Пиковскому, в случае билио-дигестивной реконструкции — фелькеровское дренирование. Такой подход позволяет

геометрически сформировать на каркасе дренажа линию анастомоза, а также профилактировать билиарную гипертензию при последующем отёке небольшого соустья в раннем послеоперационном периоде.

5.2 Особенности хирургической техники у реципиентов с малым весом (≤ 6 кг)

В педиатрической популяции потребность в трансплантации печени сосредоточена в самых младших возрастных группах (см. рисунок 28). При этом низкая масса тела (≤ 6 кг), в отличие, например, от возраста, была выявлена как значимый независимый фактор риска смертности в настоящем исследовании (см. Главу 3). Другими словами, в педиатрической трансплантации печени сохраняется проблема несоответствия размеров трансплантата и реципиента.

5.2.1 Синдром большого трансплантата

Даже стандартный графт ЛЛС нередко избыточен по массе и объёму для младенцев; первичное закрытие брюшной стенки в такой ситуации ассоциировано с риском компартмент-синдрома, включающим нарушение экскурсии диафрагмы, висцеральной перфузии и компрессию графта.

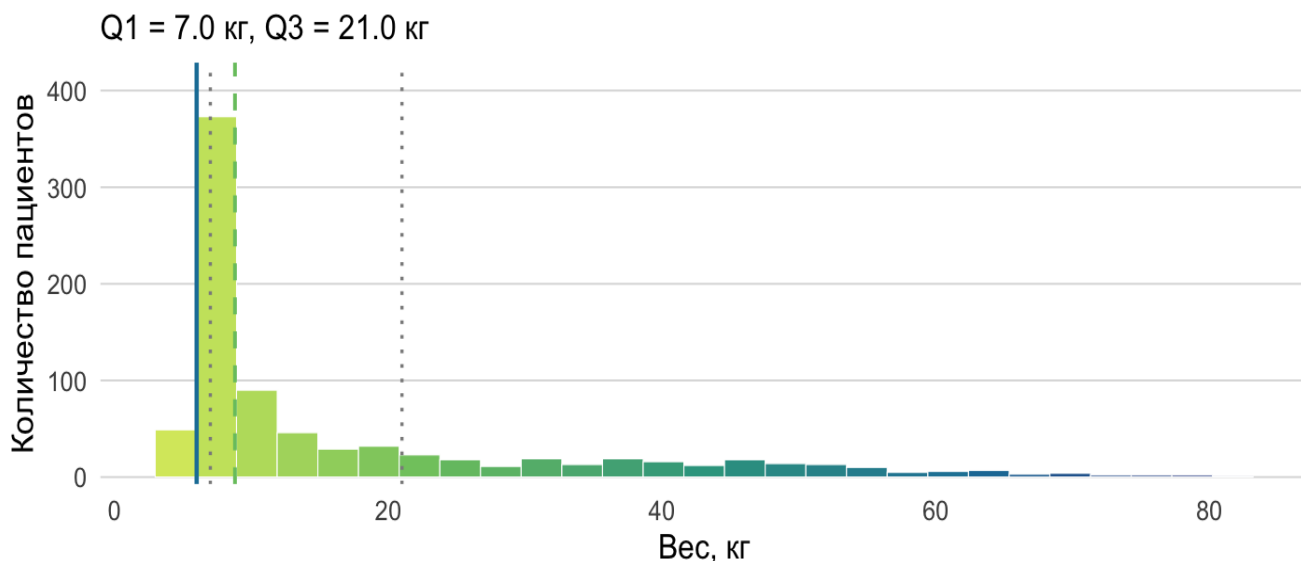


Рисунок 28 — Распределение веса пациентов в объединённой выборке (n = 837). Серый пунктир – линии Q1 и Q3, зелёный пунктир – медиана (8,8 кг), синяя линия – вес 6 кг

Для предотвращения этих осложнений применяют (i) редукцию объёма паренхимы вплоть до моносегмента и/или (ii) этапное закрытие брюшной стенки с временным наложением вакуум-ассистированной лапаростомы. Оба подхода направлены на снижение явления абдоминального компартмента, что особенно важно у детей ≤ 6 кг. В литературе это состояние известно как синдром большого трансплантата, или large-for-size syndrome (обратная аналогия с широко известным и описанным ранее small-for-size syndrome). Критерием этого синдрома считается отношение массы трансплантата к массе тела реципиента более 4 %. Показатель GRWR имел среднее значение 3,36 (95 % ДИ 3,27–3,45) и медиану 3,4. Среднее и медиана близки, что указывает на отсутствие выраженной асимметрии. В анализируемой когорте доля случаев с $\text{GRWR} \geq 4$ составила 33,0 % (95 % ДИ 29,5–36,6 %). В подгруппе пациентов с $\text{GRWR} \geq 4$ % пациенты с большей массой тела (> 6 кг) имели достоверно более высокую 90-дневную выживаемость (94 % против 85,9 %; $p = 0,042$) (см. рисунок 29).

Однако в последние годы результаты выживаемости в этой сложной категории пациентов улучшились. Так, если разделить весь период наблюдения на три равных части, мы обнаружим, что в третьем терциле не только несколько увеличилось общее количество педиатрических трансплантаций, но и результаты 90-дневной выживаемости в этой чувствительной категории пациентов ≤ 6 кг выросли до 93% (рисунок 30).

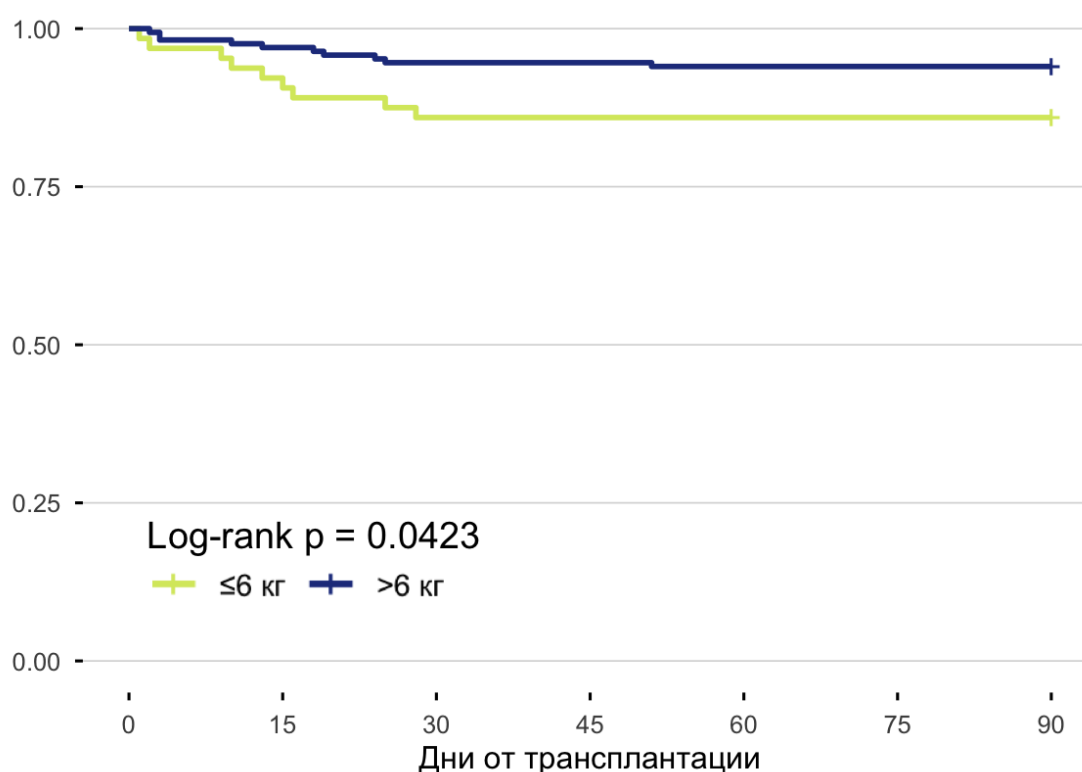


Рисунок 29 — Кривая Каплана – Мейера для пациентов в подгруппе потенциального риска синдрома большого трансплантата ($GRWR \geq 4\%$): синяя кривая – вес свыше 6 кг, жёлтая кривая – вес ≤ 6 кг.

При более детальном рассмотрении этой группы риска (≤ 6 кг) видно, что 90-дневная выживаемость менялась на протяжении периода исследования.

И в первую очередь это было связано с активным внедрением в клиническую практику этапного закрытия брюшной полости с использованием вакуум-ассистированных лапаростом (рисунок 31). Показаниями к наложению такой лапаростомы были: толщина трансплантата (передне-задний размер, измеряемый на МСКТ на этапе обследования донора) и размер брюшной полости реципиента (также определяемый на КТ) имеют расхождение более чем 2 см; при контрольном сведении апоневроза возникают какие-либо из следующих изменений параметров вентиляции:

- Плато давления (P_{plat}) > 18–20 см H_2O .
- Пиковое давление (P_{peak}) > 22–25 см H_2O .
- Снижение дыхательного объёма (V_t) > 10 % при фиксированных настройках.
- Необходимость увеличения положительного давления в конце выдоха (PEEP) > 5–6 см H_2O для поддержания сатурации.

Что может свидетельствовать о снижении комплаенса лёгких и развитии диафрагмального блока.

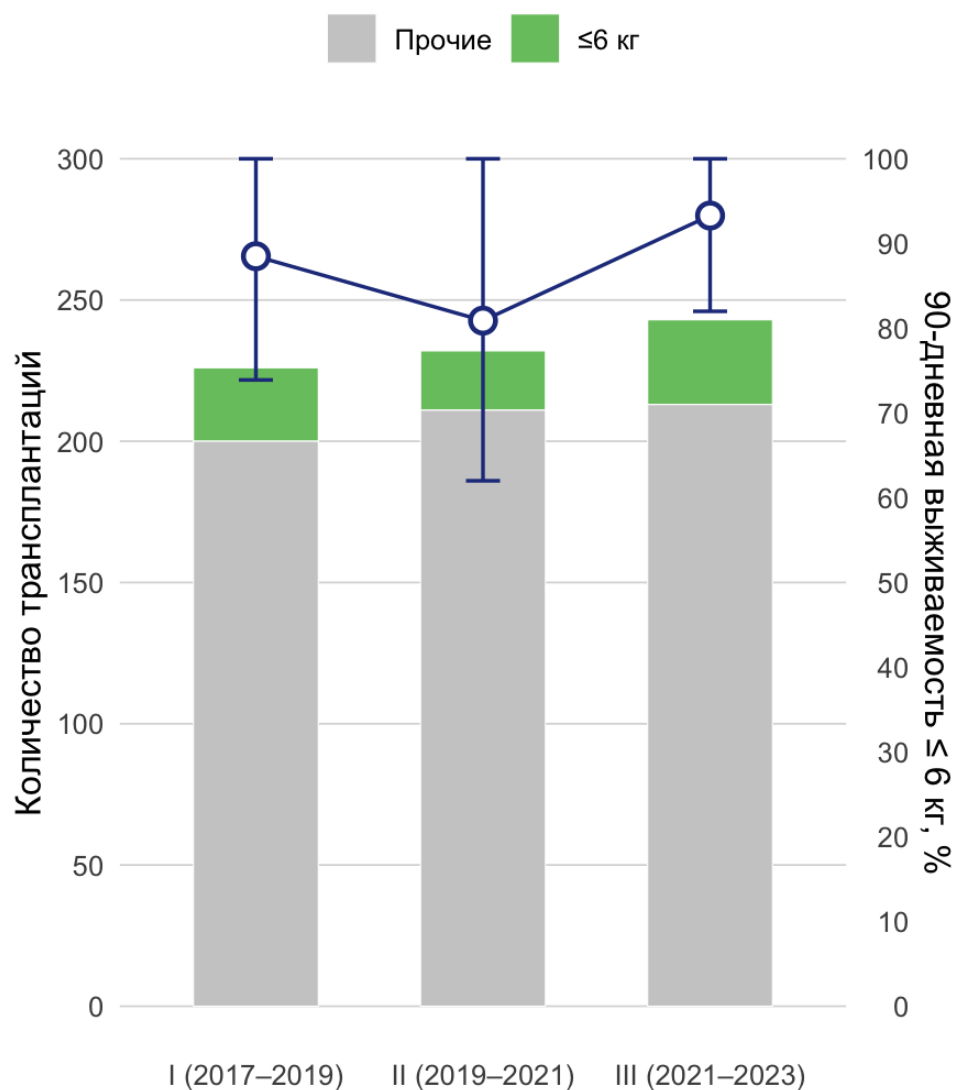


Рисунок 30 — Общее количество наблюдений (левая ось y) и число трансплантаций печени пациентам с весом ≤ 6 кг (зелёный цвет), разделённые на три периода (ось x). Синие точки – 90-дневная выживаемость пациентов с весом ≤ 6 кг в эти периоды (правая ось y)

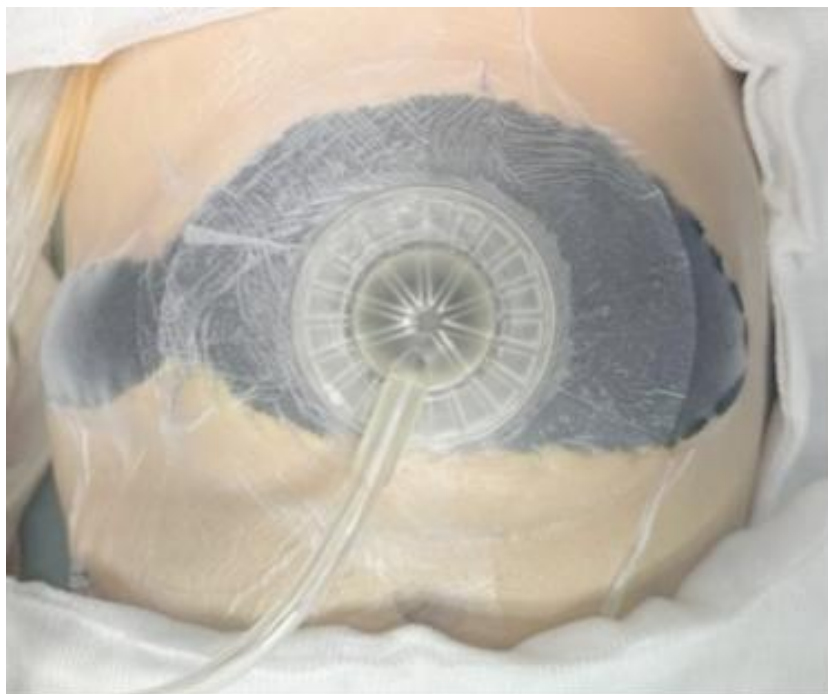


Рисунок 31 — Вакуум-ассистированная лапаростома, наложенная с целью профилактики синдрома большого трансплантата

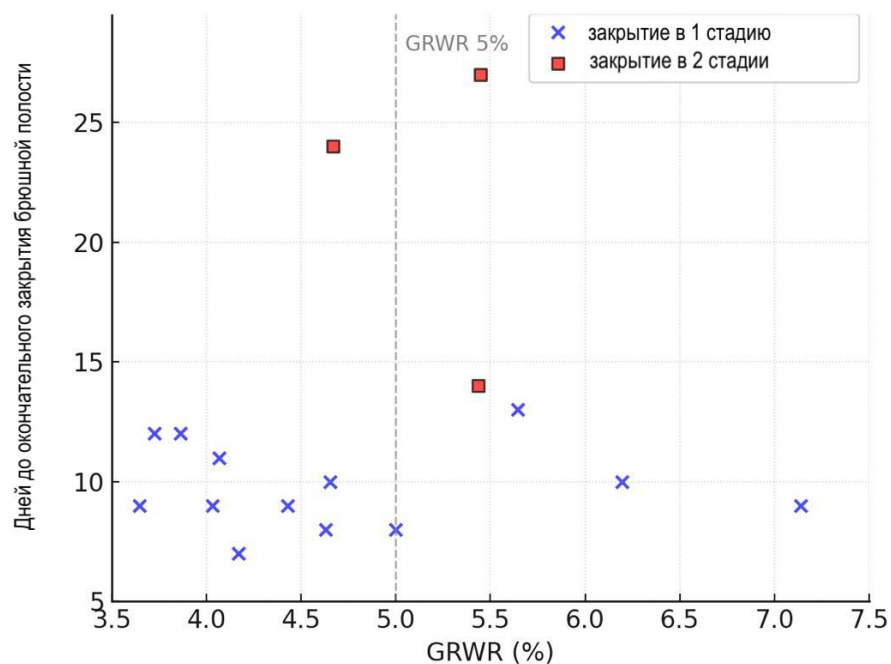


Рисунок 32 — График отсроченного закрытия брюшной полости с использованием вакуум-ассистированных лапаростом

Отсроченное закрытие брюшной полости создаёт у таких пациентов комфортные условия для ранней активизации и перевода в отделение. В большинстве случаев потребовалась 1 сессия для окончательного закрытия брюшной полости, в отдельных случаях — больше (см. рисунок 32).

5.2.2 Особенности реконструкции 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 324/837, из них младше года — 244, 29,2 %). При этом общая частота осложнений, связанных с воротной веной, в этой подгруппе ($n = 244$) составила лишь 0,8 % (по одному случаю тромбоза и стеноза). В то же время на всю серию ($n = 837$) пришлось 13 (1,6 %) осложнений со стороны воротной вены, из которых тромбозы и стенозы развились в 7 (0,8 %) и 6 (0,7 %) случаях соответственно.

Поскольку выраженное несоответствие диаметров между гипоплазированной воротной веной реципиента и воротной веной трансплантата (левой ветвью воротной вены взрослого донора) является существенной технической проблемой, а мобильность левостороннего графта в брюшной полости способна усугублять нарушения афферентного (прежде всего портального) кровотока, нами систематизированы подходы к преодолению этих трудностей.

Наиболее часто используемой техникой стало продольное рассечение воротной вены до области формирования ствола воротной вены в зоне конfluence верхней брыжеечной и селезёночной вены (рисунок 33 А). Рассмотрев подгруппу пациентов с билиарной атрезией и младше 1 года, мы убедимся, что использовали данную технику в 238 случаях (97,5 %). Для более маленьких пациентов с критически выраженным несоответствием диаметров ($n = 4$; 1,6 %) мы применили технику с использованием аутовенозной вставки, расширяющей диаметр сосуда

(рисунок 33 В). В двух случаях (0,9 %) при сплит-трансплантации мы использовали небольшую сосудистую вставку для адаптации диаметра (рисунок 33 Б). В одном из них это стало вынужденной мерой ввиду расслоения и крайнего истончения стенки воротной вены во время формирования анастомоза по стандартной технике.

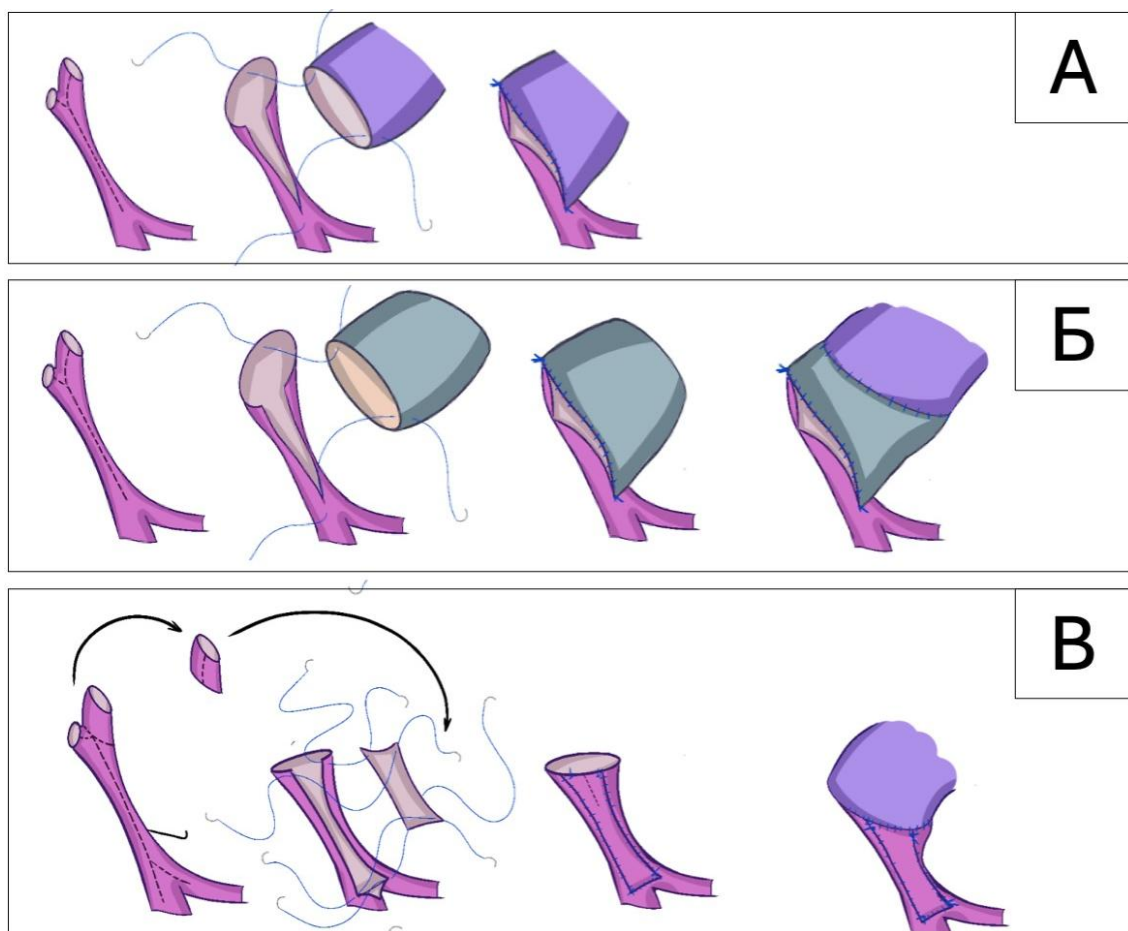


Рисунок 33 — Схема выполнения портальной реконструкции при гипоплазии воротной вены: А – продольное рассечение воротной вены реципиента (сплатулирование) до конфлюэнса верхней брыжеечной и селезёночной вен; Б – интерпозиция сосудистой вставки для адаптации диаметров; В – использование венозной «заплаты» для расширения диаметра вены (по Ikegami [98])

В контексте портальной реконструкции отдельного внимания заслуживает так называемая *pull-out* техника, предложенная *M. Kasahara* для пролонгированного

тромбоза ствола воротной вены [209]. Эти два наблюдения не вошли в исследуемую подгруппу, поскольку относятся к тромбозу, вызванному опухолевым сдавлением ворот печени.

5.3 Использование сплит-/редуцированных графтов

В исследуемой когорте сплит-трансплантация выполнена у 9 % пациентов в обучающей выборке (63/701) и 5,15 % в валидационной (7/136). Несмотря на приоритет родственной трансплантации, разделение печени по методике сплит для двух реципиентов или же просто редукционная резекция печени посмертного донора остаются жизненно важной опцией для маленьких реципиентов в условиях отсутствия возможности проведения родственной пересадки и альтернативы в виде посмертного детского донорства [113].

В нашем исследовании фактор сплит-трансплантации/редуцированного графта оказался достоверным предиктором умеренной значимости (ОШ = 2,07, 95 % ДИ 1,12–30,55; $p = 0,04$), и на основании LASSO-регрессионного анализа ему присвоен балл 0,9 в шкале ПАЛИТРА.

Здесь необходимо подчеркнуть, что определяющим обстоятельством является не качество хирургии, а контекст применения опции сплит-трансплантации. Так, например, неблагоприятными условиями являются длительное нахождение пациента в листе ожидания, зачастую острая декомпенсация цирроза к моменту проведения вмешательства, более низкое качество паренхимы по сравнению с родственной трансплантацией и увеличенное время консервации графта. Совокупность этих факторов и определяет тот умеренный риск, который мы выявили в нашем исследовании. Далее на графике (рисунок 34) представлена выживаемость пациентов в совокупной объединённой выборке ($n = 837$) в категории «сплит-трансплантация / редуцированный графт». Для родственной трансплантации выживаемость

составила 94,2 %, для трансплантата целой печени — 92,4 %, при этом выживаемость в группе сплит-трансплантация / редуцированный графт составила 81,3 %. Эти данные подтверждают высокие результаты для первых двух групп, несмотря на наличие других факторов риска.

Если более детально анализировать эту подгруппу реципиентов сплит-графтов, мы увидим, что значимая часть этих пациентов имеет и другие факторы риска по шкале ПАЛИТРА.

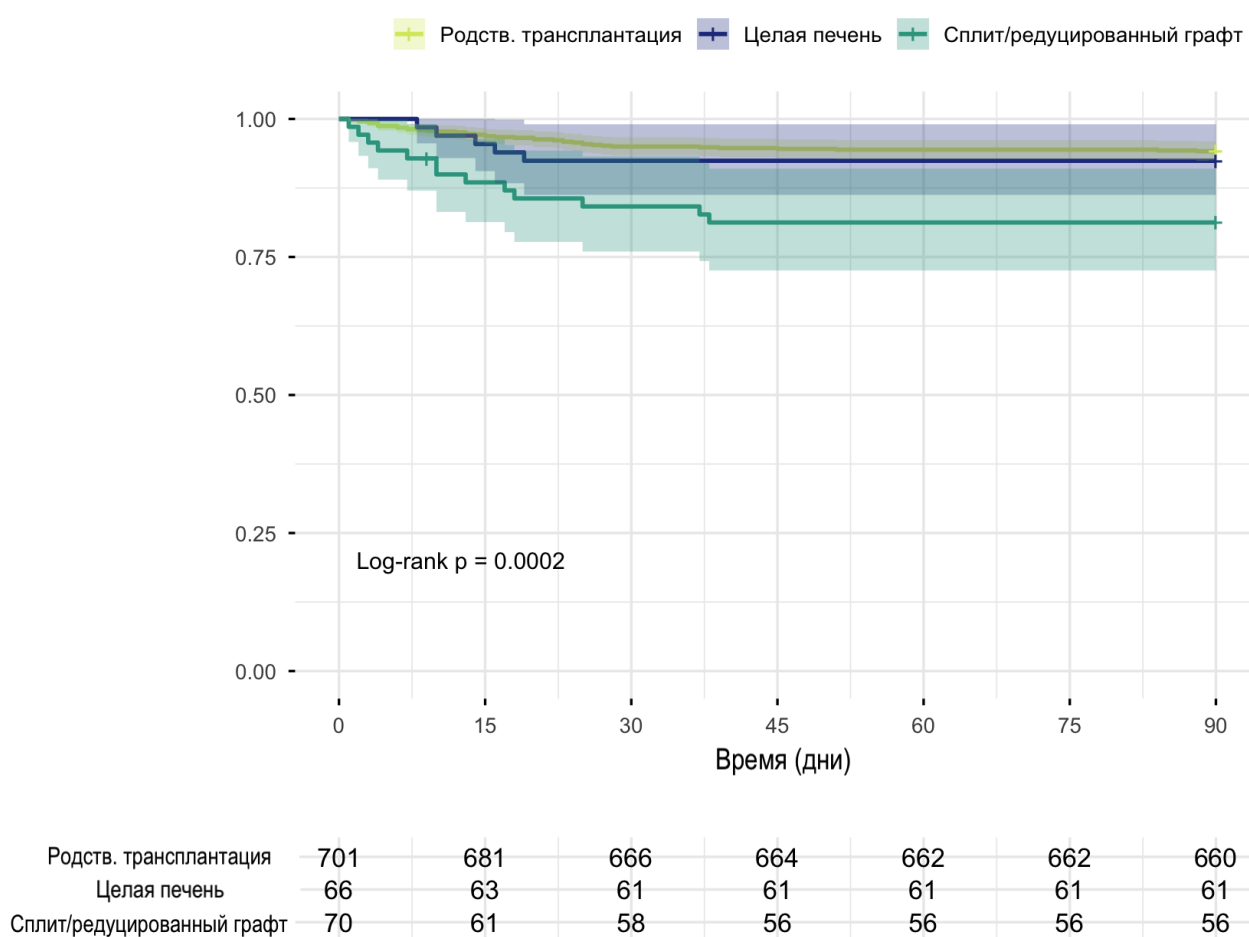


Рисунок 34 — Кривые Каплана – Мейера: результаты 90-дневной выживаемости по типу трансплантата в объединённой выборке

В Таблице 5 суммированы реципиенты сплит- и редуцированных графтов с дополнительными факторами риска по шкале ПАЛИТРА и без таковых.

Таблица 5 — Реципиенты сплит-/редуцированных графтов с дополнительными факторами риска по шкале ПАЛИТРА и без таковых (n = 70)

Подгруппа	Подкатегория	n (%)
С дополнительными факторами риска		33 (47,1)
	Ретрансплантация	9 (12,9)
	ОПН	—
	Крайне тяжёлое состояние*	5 (7,1)
	Вес ≤ 6 кг	3 (4,3)
	PELD > 23	27 (38,6)
Без дополнительных факторов риска		37 (52,9)

Примечание. ОПН — острая печёночная недостаточность; * — нахождение в ОРИТ к моменту трансплантации; PELD — Pediatric End-Stage Liver Disease.

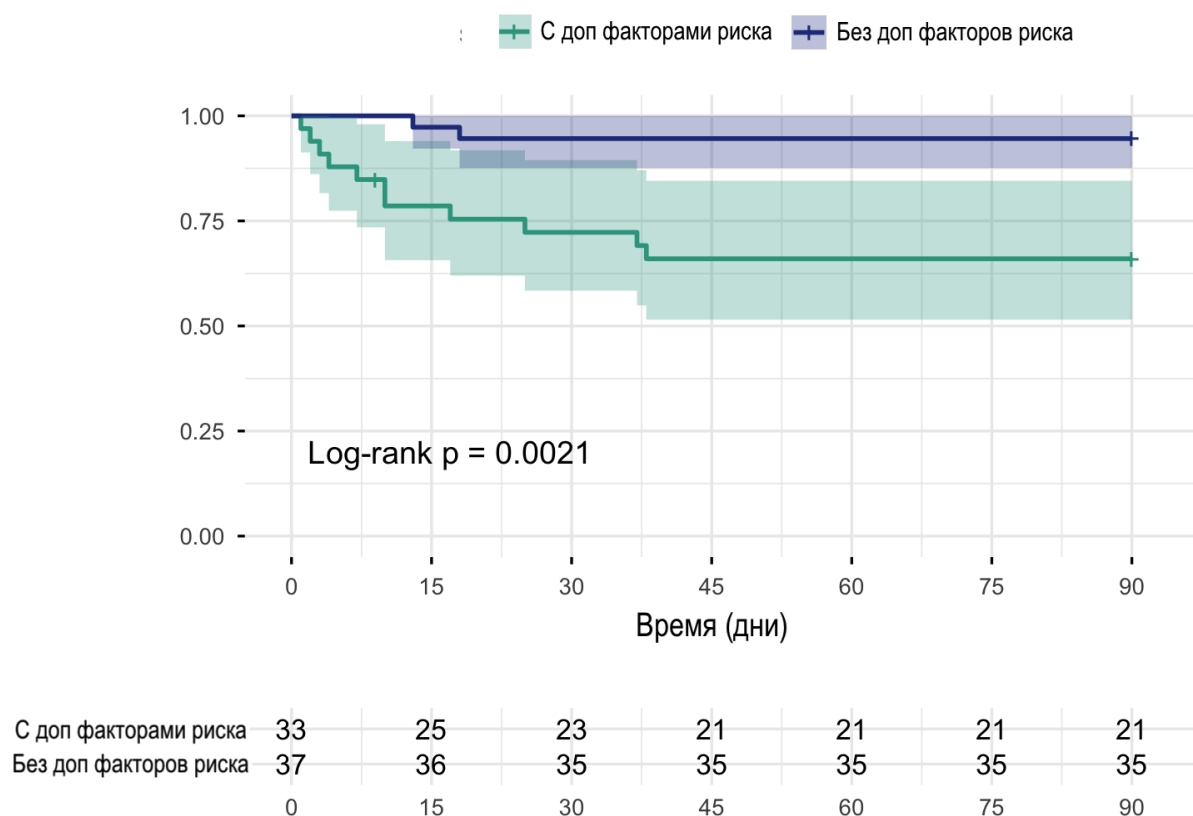


Рисунок 35 — Кривые Каплана – Мейера: результаты 90-дневной выживаемости реципиентов сплит-/редуцированных графтов по наличию дополнительных факторов риска в соответствии со шкалой ПАЛИТРА

Соответствующим образом достоверно различаются и кривые выживаемости внутри этих подгрупп (см. рисунок 35).

В первую очередь это иллюстрирует вышеизложенный тезис о контексте выполняемого вмешательства и отражает феномен «взаимного притяжения» негативных предикторов, способных потенцировать друг друга в своём отрицательном влиянии на результат.

Потенциальная системная ошибка (биас), связанная с расширенными критериями отбора донорских органов для сплит-трансплантации, минимизирована применением стандартизированного, внутренне валидированного протокола селекции, описанного нами ранее [190]*. По этому протоколу кандидатура посмертного донора рассматривается для разделения печени только при одновременном выполнении всех перечисленных условий:

- возраст донора < 50 лет;
- индекс массы тела < 35 кг/м²;
- отсутствие в анамнезе обширных операций на брюшной полости;
- применение не более двух вазопрессоров;
- уровень натрия в сыворотке крови < 160 ммоль/л;
- АЛТ и АСТ < 2 -кратной верхней границы нормы;
- по данным УЗИ — однородная, изоэхогенная или умеренно гиперэхогенная паренхима без признаков выраженного стеатоза.

Пригодность органа к сплит-трансплантации определяется непосредственно во время изъятия органа. Положительное заключение возможно при наличии не менее двух из следующих критериев:

- консистенция печени мягкая и упругая при пальпации;
- отсутствие жёлтого следа при надавливании;
- край левой и правой доли печени заострён.

При выполнении комплекса предоперационных и интраоперационных критериев печень считается пригодной для сплит-трансплантации. Такой подход обеспечивает высокое качество донорского графта и снижает риск технически обусловленных осложнений, связанных с низким качеством трансплантата [190].

С точки зрения техники следует выделить следующие хирургические аспекты (рисунок 36). В большинстве случаев ($n = 17$ из 21 сплит-трансплантации; 81 %) мы применяли разделение по паттерну так называемого классического сплита: трансплантат печени посмертного донора разделяется на ЛЛС (бисегмент II и III) и расширенную правую долю (РПД), которая включает сегменты I, IV–VIII. Практически всегда индивидуальная анатомия посмертного донора — абберрантные артерии и другие особенности кровоснабжения, венозного дренажа, структуры билиарного дерева — остаётся неясной до момента хирургического вмешательства. Такие условия полностью противоположны прижизненному донорству, где детальное хирургическое планирование — ключевая часть обследования и подготовки к операции. Именно паттерн классического сплита позволяет минимизировать частоту анатомических «противопоказаний» к разделению по методике сплит.

Другая техника — разделение печени посмертного донора на две анатомические доли (в литературе известна как *full-right-full-left split*) — также может быть с успехом применена в педиатрической практике, но для реципиентов более старшего возраста (рисунок 37).



Рисунок 36 — Сравнение трансумбиликального и трансхиларного подходов при сплит-резекции: римскими цифрами (II–IV) указаны сегменты печени; стрелками с пунктиром обозначены направления разделения и пересечения сосудов [194]

В этом отношении была проанализирована для сравнения подгруппа реципиентов, получивших расширенную правую долю, редуцированный графт и трансплантат, полученный путём сплитирования на анатомические доли. Всего 26 педиатрических реципиентов: редуцированные графты ($n = 5$), полный сплит на анатомические доли ($n = 4$) и расширенные правые доли ($n = 17$). Следует подчеркнуть, что часть пациентов, которым трансплантировались расширенные правые доли, были совершеннолетними и не включались в текущий анализ; итоговая выборка содержит только детей.

Медианные значения возраста и массы тела значимо не различались между группами. Возраст составил 156 мес. (МКР 54) в группе редуцированных графтов, 104 мес. (МКР 86) в группе полного сплита и 161 мес. (МКР 46) у реципиентов расширенной правой доли ($p = 0,166$). Масса тела также была сопоставима: 40,5 кг (МКР 8,0), 28,0 кг (МКР 9,8) и 43,0 кг (МКР 17,0) соответственно ($p = 0,214$).

При этом различия по тяжести состояния были выраженными. Медианный PELD/MELD в группе редуцированных графтов был максимальным — 29 (МКР 11), что значительно превышало показатели групп полного сплита (16; МКР 10) и расширенной правой доли (10; МКР 17) ($p = 0,020$). Пропорция пациентов с $PELD > 23$ также была наибольшей среди получивших редуцированные графты (80 %), тогда как в подгруппах полного сплита и расширенной правой доли этот показатель составил 25 % и 24 % соответственно ($p = 0,059$).

Ретрансплантация чаще всего встречалась среди реципиентов редуцированных графтов — в 40 % случаев; для полного сплита частота составила 25 %, тогда как в группе расширенной правой доли ретрансплантаций не отмечено ($p = 0,032$). В отделении ОРИТ к моменту трансплантации находились только реципиенты расширенной правой доли ($n = 3$), что отражает специфику отбора графтов и клинические особенности отдельных пациентов.

Таблица 6 — Сравнение реципиентов, получивших сплит-трансплантаты и редуцированные графты ($n = 26$).

Показатель	Редуцированный графт ($n = 5$)	Сплит ПД/ЛД ($n = 4$)	Сплит РПД ($n = 17$)	p
Возраст, мес.: медиана (МКР)	156 (54)	104 (86)	161 (46)	0,166
Вес, кг: медиана (МКР)	40,5 (8,0)	28,0 (9,8)	43,0 (17,0)	0,214
PELD/MELD: медиана (МКР)	29 (11)	16 (10)	10 (17)	0,020
Ретрансплантация, n (%)	2 (40)	1 (25)	0 (0)	0,032
$PELD > 23$, n (%)	4 (80)	1 (25)	4 (24)	0,059
ОПН, n (%)	0	0	0	—
Крайне тяжёлое состояние*, n (%)	0	0	3 (18)	1,0

Примечание. Сплит РПД – расширенная правая доля, полученная при классическом разделении; Сплит ПД/ЛД – трансплантаты, полученные при разделении на анатомические правую и левую доли; ОПН – острая печёночная недостаточность; * – нахождение пациента в ОРИТ к моменту трансплантации; МКР – межквартильный размах.

С хирургической точки зрения полный сплит (на анатомические доли) можно выполнить в разных паттернах. Принципиальный технический вопрос — с каким из трансплантатов, лево- или правосторонним, сохранять нижнюю полую вену.

Несмотря на схожесть демографических характеристик между группами, пациенты, получившие редуцированные графты, имели наиболее тяжёлый предоперационный профиль. Реципиенты расширенной правой доли, напротив, демонстрировали наиболее стабильные предоперационные параметры. Это говорит о неоднородности клинических сценариев внутри подгрупп этих типов трансплантатов (таблица 6).

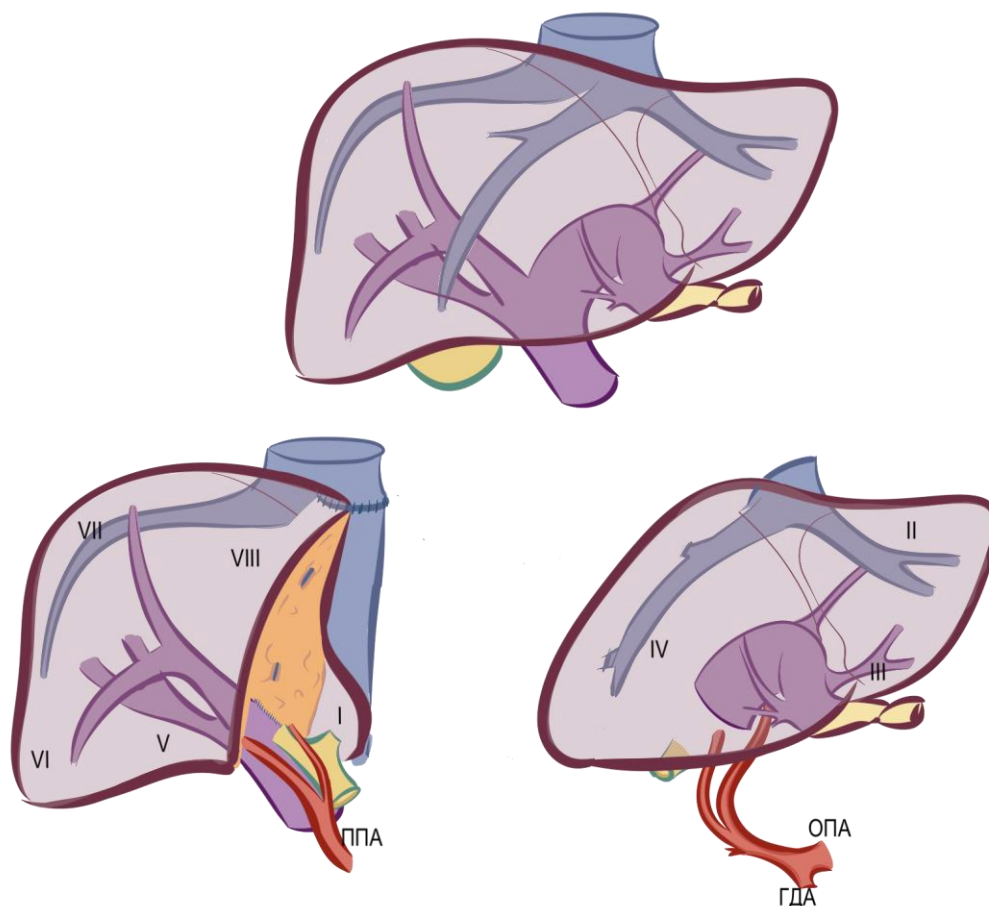


Рисунок 37 — Схема разделения печени на анатомические доли (full-right-full-left split). Цифрами обозначены сегменты печени. ОПА – общая печёночная артерия, ГДА – гастродуоденальная артерия, ППА – правая печёночная артерия (адаптировано из Azoulay D et al. [19])

Кроме того, технология особенно уместна в формате национальной аллокации органов. Когда трансплантат доставляется из другого города или региона, к моменту прибытия в центр он уже имеет более 5 часов консервации. Сплитирование с применением машинной перфузии в этом случае возможно — при удовлетворительных исходных характеристиках графта.

В практике НМИЦ ТИО сплит-трансплантация и трансплантация редуцированных графтов применяются как стратегически обоснованная опция расширения донорского пула — для пациентов с высоким хирургическим риском и ограниченными альтернативами. Сам факт применения сплит-графта повышает риск в модели ПАЛИТРА (ОШ = 5,63; балл = 0,9). Это отражает не недостатки методики, а сами обстоятельства. Сплит чаще всего применяется у тяжёлых реципиентов. Длительное пребывание в листе ожидания или, напротив, острая декомпенсация цирроза. Экстренное вмешательство при отсутствии подходящего родственного донора может резко усугубить состояние реципиента. Строгое соблюдение стандартизированного алгоритма селекции доноров и отработанные хирургические техники позволяют добиться удовлетворительного клинического результата [190].

5.4 Острая печёночная недостаточность (клиническая стратегия и хирургическая тактика)

Острая печёночная недостаточность занимает особое место среди показаний к трансплантации печени и в представленной работе также характеризуется важным фактором, ассоциированным с 90-дневным прогнозом. Эти пациенты имеют сочетание особенностей, присущих именно этой категории больных, среди которых наиболее клинически значимы следующие аспекты:

— печёночная энцефалопатия с различной степенью поражения ЦНС (вплоть до цитотоксического отёка головного мозга);

- выраженная коагулопатия;
- метаболические нарушения различной степени выраженности;
- часто полиорганная дисфункция;
- высокий риск инфекции.

С точки зрения проведения трансплантационного вмешательства обращают на себя внимание ещё три особенности:

- потребность в выполнении трансплантации в кратчайшие сроки;
- отсутствие портальной гипертензии;
- низкая толерантность к пережатию нижней полой вены.

Таким образом, стратегию лечения, в том числе и хирургическую тактику, целесообразно выстраивать с учётом всех этих особенностей.

Печёночная энцефалопатия (ПЭ) (особенно ≥ 2 степени) и риск отёка мозга (ОМ) требуют раннего и агрессивного нейропротективного лечения в сочетании с динамической оценкой состояния головного мозга. Пациенты с ПЭ 3 или 4 степени должны быть переведены на ИВЛ для оптимизации газообмена. Под нейропротективным лечением мы подразумеваем проведение противоотёчной терапии, в том числе осмотической (инфузия маннитола 1–1,5 г/кг за 15–20 минут каждые 4–6 часов под контролем осмолярности и уровня натрия плазмы крови (осмолярность плазмы 310–320 ммоль/кг, уровень натрия 145–155 ммоль/л) (альтернативный препарат — гипертонический раствор натрия хлорида), положение тела с приподнятым головным концом (под углом не менее 45 градусов), поддержание отрицательного баланса жидкости, проведение адекватной глубокой медикаментозной седации (до уровня RASS –5).

Поскольку стойкое повышение аммиака (в частности, > 200 мкмоль/л) коррелирует с риском ОМ, рекомендуется раннее начало заместительной почечной терапии (ЗПТ), предпочтительно непрерывной (продлённая вено-венозная гемодиализация, ПБВГДФ), для контроля гипераммониемии, даже при

отсутствии классических почечных показаний [211]. Плазмаферезы также могут обеспечить элиминацию аммиака, однако такие меры будут иметь волнообразный эффект в отличие от ПВВГДФ.

Характеристики методов, используемых для динамической оценки состояния ЦНС, суммированы в Таблице 7.

Таблица 7 — Характеристика методов, используемых для динамической оценки состояния ЦНС при остром поражении печени

Метод	Точность	Ограничения применения	Частота применения	Клиническое значение и интерпретация
МСКТ головы (с в/в контрастированием)	Позволяет оценить выраженность отёка ГМ и его перфузию	У пациентов с тяжёлой ПЭ проведение КТ может приводить к скачкам ВЧД при перемещении, горизонтальном положении, необходимости отключения от ПВВГДФ	Базовая КТ – при ПЭ 1 ст. Повторение – при ПЭ 3 ст. или изменении неврологического статуса	Исключение внутричерепного кровотечения, отёка ГМ или иных структурных заболеваний; первый эпизод изменённого неврологического статуса, судороги, новые очаговые признаки
МРТ головного мозга	Высокая: МРТ превосходит КТ в оценке отёка мозга и установлении диагноза при неспецифической неврологической симптоматике	Не рекомендуется для рутинного мониторинга. Трудоёмка, затруднена при тяжёлой энцефалопатии	При первом эпизоде изменённого статуса, судорогах, неудовлетворительном ответе на терапию	Помогает исключить иные значимые заболевания ЦНС; типичные находки при болезни Вильсона следует отделять от изменений, связанных с терминальной стадией хронических заболеваний печени

Продолжение таблицы 7— Характеристика методов, используемых для динамической оценки состояния ЦНС при остром поражении печени

Метод	Точность	Ограничения применения	Частота применения	Клиническое значение и интерпретация
УЗИ зрительного нерва	Неинвазивный метод оценки внутричерепной гипертензии; диаметр > 5 мм указывает на повышенное ВЧД	Значительная вариабельность результатов и зависимость от интерпретации	Динамический мониторинг у постели больного	Неинвазивная оценка внутричерепной гипертензии в динамике; позволяет выявить отёк мозга до развития клинических событий
Датчик внутричерепного давления	Золотой стандарт мониторинга ВЧД; обеспечивает точное обнаружение ВЧГ и целенаправленное лечение	Не рекомендован рутинно: повышает риск кровотечения при выраженной коагулопатии; требует интенсивной коррекции коагулопатии перед установкой	Применение в условиях реального времени	Область применения ограничена в условиях коагулопатии и инфекционных рисков; индивидуально – у пациентов на ИВЛ с признаками отёка ГМ
Оценка диаметра зрачков	Используется в рамках регулярного клинического осмотра; двусторонние нереактивные зрачки – абсолютное противопоказание к трансплантации	Физические признаки (расширение, фиксированный или вялый ответ) недостаточно чувствительны; высокая вариабельность	Динамический мониторинг и неврологические осмотры	Важный признак повреждения ГМ; признаки ВЧГ – брадикардия, гипертензия, изменение размера и реакции зрачков

Продолжение таблицы 7— Характеристика методов, используемых для динамической оценки состояния ЦНС при остром поражении печени

Метод	Точность	Ограничения применения	Частота применения	Клиническое значение и интерпретация
Уровень аммиака	Высокая в продвинутых стадиях ПЭ; повышенный уровень артериального аммиака – надёжный показатель ПЭ при множественных возможных причинах снижения сознания	Уровни изменчивы между пациентами и лабораториями; могут повышаться при состояниях, не связанных с ПЭ	Рекомендуется для динамического мониторинга и в составе первоначального диагностического анализа	Коррелирует с отёком ГМ; устойчивое повышение (> 200 мкмоль/л) указывает на повышенный риск ВЧГ; снижение уровня посредством ПВБГДФ/CRRT связано со снижением смертности

Примечание. ПЭ – печёночная энцефалопатия; ВЧД – внутричерепное давление; ВЧГ – внутричерепная гипертензия; ГМ – головной мозг; ПВБГДФ – продлённая вено-венозная гемодиализация; CRRT – continuous renal replacement therapy.

Следует также заметить, что единственным абсолютным противопоказанием к трансплантации у этой категории пациентов является необратимое поражение головного мозга. Поэтому роль динамической диагностики важна и с этой точки зрения.

Коррекция коагулопатии, посиндромная терапия дисфункции систем органов и протезирование ключевых витальных функций также являются стандартом лечения данной категории пациентов.

С точки зрения проведения трансплантационного вмешательства следует отметить, что ОПН является неотложным показанием к ТП и требует приоритетного распределения органов. В этом отношении опция прижизненного донорства выходит

на первый план, поскольку позволяет в короткие сроки осуществить трансплантацию.

Вместе с тем, при отсутствии потенциальных родственных доноров может возникнуть необходимость использовать так называемые маргинальные донорские органы (например, от доноров с расширенными критериями, в том числе с жировым гепатозом, или трансплантаты с несовместимой группой крови). Использование таких трансплантатов сопряжено с повышенным риском осложнений, таких как инфекции, холангиопатия трансплантата и первично нефункционирующий трансплантат.

В этом случае целесообразно использовать технологии динамической консервации печёночного трансплантата. Для оптимизации качества маргинальных трансплантатов, которые могут быть использованы в экстренной ситуации, применяются такие методы, как гипотермическая оксигенированная перфузия (*hypothermic oxygenated perfusion, HOPE*). В случае трансплантатов ещё более высокого риска, с целью определения жизнеспособности потенциального графта, может быть применена и нормотермическая машинная перфузия (*normothermic machine perfusion, NMP*). Российский опыт применения HOPE у доноров с расширенными критериями, в том числе при повышенном риске ранней дисфункции трансплантата, анализируется в работе Шабунина и соавт. [212].

В объединённой выборке пациенты с острой печёночной недостаточностью составили незначительную долю — 9 из 837 (1,1 %). Число детей с острой декомпенсацией хронического заболевания печени (ОДХПН) достигло 24 (2,9 %). При сравнении групп между собой не было достоверного различия (рисунок 38 А). Равно как и при сравнении вариантов трансплантации от посмертного или родственного донора (рисунок 38 Б).

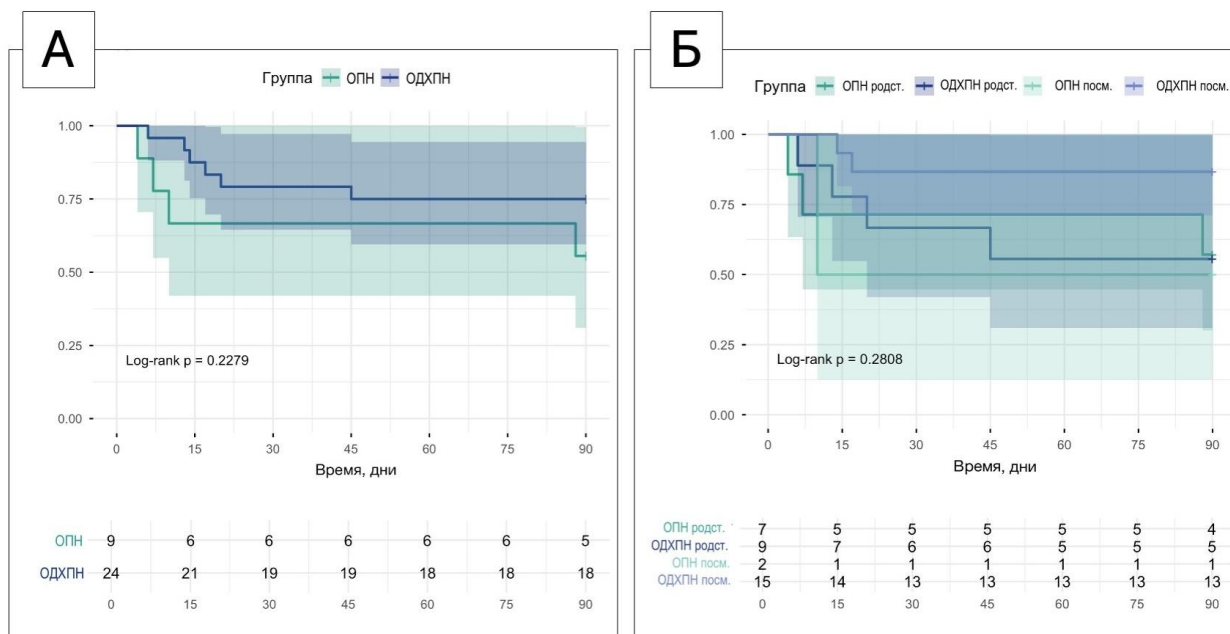


Рисунок 38 — Кривые Каплана – Мейера: А – результаты выживаемости пациентов после трансплантации по поводу острой печёночной недостаточности (ОПН) и острой декомпенсации хронической печёночной недостаточности (ОДХПН); Б – сравнение результатов трансплантации по поводу ОПН и ОДХПН в подгруппах по типу донора – родственный (родств.) и посмертный (посм.)

С точки зрения хирургической тактики, особенности ОПН, такие как отсутствие хронической портальной гипертензии (ПГ), нестабильная гемодинамика и крайняя тяжесть состояния с зачастую сопутствующими признаками развивающегося отёка головного мозга или внутричерепной гипертензии, влияют на выбор техники и периоперационное ведение пациента.

Поскольку ОПН по определению возникает при отсутствии предшествующего хронического заболевания печени, у этих пациентов обычно нет клинически значимой портальной гипертензии. Это отличает их от пациентов с острой декомпенсацией хронического заболевания. С одной стороны, отсутствие хронической ПГ исключает необходимость в стандартных процедурах модуляции портального кровотока, которые нередко применяются при трансплантации

фрагментов печени; однако, с другой стороны, отсутствие коллатералей приводит к быстрому развитию выраженной венозной конгестии даже при кратковременном пережатии воротной вены.

Одним из возможных способов преодоления этой проблемы является формирование прямого портокавального шунта на начальных этапах гепатэктомии (рисунок 39). Это позволяет минимизировать кровопотерю при последующей кавасберегающей гепатэктомии, что обеспечивает стабильное состояние гемодинамики и возможность поддержания гиповолемии, необходимой для профилактики внутричерепной гипертензии.

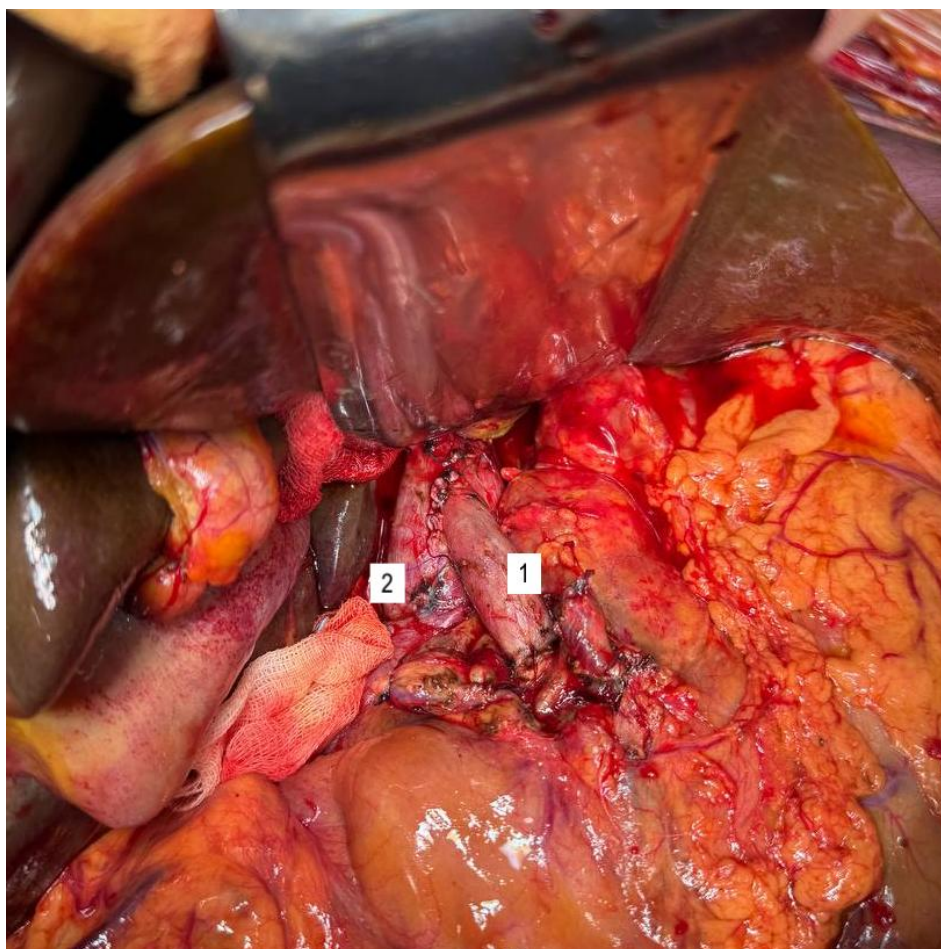


Рисунок 39 — Этап гепатэктомии у пациента с острой печеночной недостаточностью: сформирован портокавальный шунт (1 – воротная вена, 2 – нижняя полая вена)

Другим подходом, обеспечивающим стабильность гемодинамики и высокую скорость гепатэктомии, является использование вено-венозного обхода, который может быть с успехом применён у данной категории больных. Плюсами являются меньшая техническая сложность, возможность выполнения гепатэктомии без сохранения нижней полой вены, а минусами — большая технологическая сложность (подключение и эксплуатация вено-венозного обхода), а также риски, связанные с постановкой и использованием канюль и магистралей.

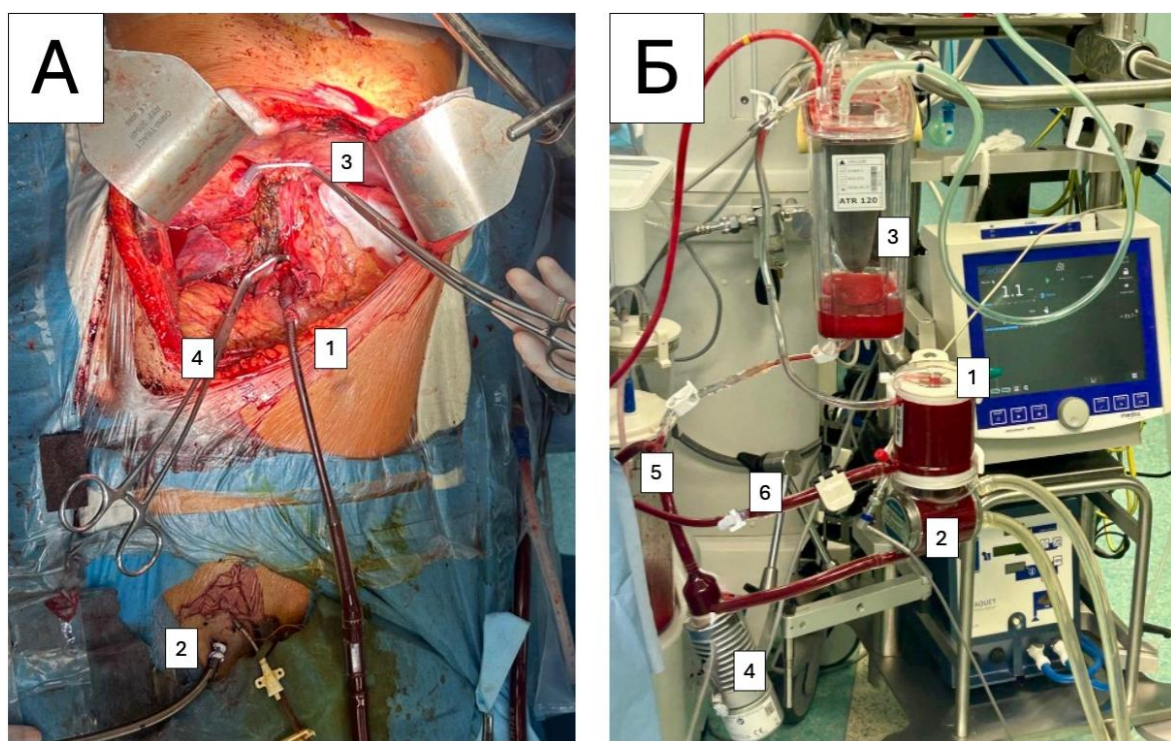


Рисунок 40 — Вено-венозный обход во время трансплантации печени (интраоперационные фото): А – печень удалена с резекцией позадипечёчного фрагмента НПВ: 1 – канюля в воротной вене, 2 – канюля в бедренной вене (дистальный край канюли ниже уровня почечных вен), 3 – зажим Сатинского на надпечёчном фрагменте НПВ, 4 – зажим Сатинского на подпечёчном фрагменте НПВ; Б – работа аппарата для вено-венозного обхода: 1 – оксигенатор, 2 – встроенный теплообменник, 3 – кардиотомный резервуар, 4 – центрифужный насос, 5 – отводящая магистраль (НПВ + ВВ), 6 – отводящая магистраль в систему верхней полой вены

На первый взгляд, преимуществ не так много, но следует учесть, что результаты операции при ОПН зачастую сводятся к скорости включения в кровоток нового органа, а применение кавазамещающей методики кавальной реконструкции при трансплантации в условиях небольшой брюшной полости ребёнка или подростка практически исключает развитие осложнений, связанных с нарушением оттока.

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 [213]. На Рисунке 40 продемонстрирована работа вено-венозного обхода в нашей клинической практике.

5.5 Ретрансплантация печени

Ретрансплантация печени — сложная, но единственно возможная опция для пациентов с необратимой дисфункцией трансплантата. Частота ретрансплантации печени, по данным различных источников, составляет от 3 до 17 % от общего числа трансплантаций [214]. С ростом числа реципиентов печени и сроком первичной операции число пациентов, нуждающихся в ретрансплантации, логичным образом будет возрастать [215]. В представленной серии наблюдений ретрансплантация была проведена у 3 % пациентов ($n = 21$).

К настоящему времени нет исследований, которые бы не признавали ретрансплантацию событием, связанным со значимыми факторами риска неблагоприятного исхода. По данным литературы, ретрансплантация стабильно ассоциирована с более высокой ранней и отдалённой смертностью. Разработаны несколько прогностических моделей, оценивающих сложность и даже

целесообразность ретрансплантации: одна из наиболее известных — модель Rosen и соавт. [216], основанная на данных UNOS, а также современная шкала reSOFT [217], предназначенная для оценки 3-месячной выживаемости. Оба исследования подчёркивают, что ретрансплантация существенно повышает риск летального исхода в зависимости от комбинации различных периоперационных факторов. Однако важно отметить, что указанные шкалы были разработаны исключительно на данных взрослых реципиентов, что ограничивает их непосредственное применение в педиатрической популяции.

В нашем исследовании многофакторный анализ также показал, что ретрансплантация ассоциирована с наивысшим значением отношения шансов — ОШ 8,63 (95 % ДИ 2,27–33,68; $p < 0,01$) (см. Главу 3). В разработанной шкале ПАЛИТРА этот фактор получил максимальный вес среди всех переменных — 2,3 балла.

Что же делает ретрансплантацию столь высокорисковым вмешательством? Повторная пересадка представляет собой совокупность клинико-хирургических факторов, увеличивающих как техническую сложность операции, так и реаниматолого-анестезиологические риски, что приводит к увеличению частоты серьёзных осложнений и ухудшению результатов операции [99]. Логика этих взаимосвязей может быть представлена следующим образом:

1. Исходные условия, определяющие сложность ретрансплантации:
 - сроки ретрансплантации (ранняя < 7 дней, отсроченная, поздняя);
 - основания для ретрансплантации (первичная нефункция графта, тромбоз печёночной артерии, хронический реджект, рецидив основного заболевания);
 - исходная тяжесть состояния пациента (пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, инфекции, коагулопатия);
 - тип первичного трансплантата (цельная или фрагментированная печень).
2. Технические аспекты и непосредственные последствия:
 - продолжительность операции;

- объём сосудистой реконструкции;
- выраженность спаечного процесса;
- кровопотеря и объём переливания компонентов крови.

3. Последствия технической сложности и влияния на состояние пациента:

- гемодинамическая нестабильность;
- риск инфекционных осложнений;
- почечная дисфункция;
- ранняя дисфункция трансплантата;
- увеличение сроков пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Эти промежуточные факторы, в свою очередь, увеличивают риск неблагоприятных исходов, а именно снижение выживаемости трансплантата и пациентов [218, 214].

Таким образом, ретрансплантация требует особого планирования, опыта и ресурсов, включая специализированные прогностические шкалы и адаптацию к педиатрической популяции.

Разумеется, в группе ретрансплантированных пациентов одни факторы имеют положительный эффект, а другие — негативный. Согласно вышеупомянутой шкале reSOFT [217], наиболее значимыми позитивными факторами являются хроническое отторжение, рецидив заболевания, высокий функциональный статус пациента по шкале Карновского (90 %) и короткая холодовая ишемия (≤ 6 часов). Другими словами, эти предикторы в разной степени определяют благоприятное течение послеоперационного периода. В свою очередь, наиболее негативными факторами выступают первично нефункционирующий трансплантат (ПНФТ), инфекционные осложнения, тромбоз печёночной артерии, крайне низкий функциональный статус пациента по шкале Карновского (10 %), низкий уровень альбумина реципиента ($< 1,5$ г/дл) и зависимость от диализа [214, 219].

Однако этот список далеко неполный. В контексте педиатрической трансплантации значение имеет также период между первичной и повторной трансплантацией. Так, ретрансплантация в ранние сроки (менее 7 дней) не представляет технических трудностей, тогда как на отдалённых сроках выраженный спаечный процесс затрудняет операцию [220]. Ретрансплантация после пересадки фрагментарного графта также усугубляет тяжесть операции за счёт спаек на фоне усиленных регенераторных процессов, плотной адгезии раневой поверхности к окружающим тканям и более сложной сосудистой реконструкции [220]. В ряде исследований, в том числе и в нашем, продемонстрировано, что общая тяжесть и в частности пребывание в ОРИТ к моменту операции является дополнительным и существенным фактором риска [220].

На Рисунке 41 схематично приведено взаимодействие наиболее значимых факторов риска. Таким образом, можно заключить, что все факторы из первого ряда (исходные условия) являются в известной степени немодифицируемыми. Наименьшим образом это относится к инфекции и тяжести состояния, поскольку можно предпринять попытки их компенсировать путём более раннего установления показаний к повторной пересадке и/или интенсивного лечения. Тем не менее к моменту операции эти факторы являются лишь исходными условиями.

Реально модифицируемыми факторами остаются лишь те, что связаны с донорским органом. Из этого следует, что для ретрансплантации следует применять достаточно высокую селекцию трансплантатов. Так, например, целесообразно избегать ретрансплантации от прижизненного донора, если у пациента показанием к повторной пересадке являются сосудистые тромбозы. Кроме этого, оправдано избегать субоптимальных трансплантатов (стеатоз, большие сроки консервации, возрастные доноры и т.п.), а также сплит-трансплантаций, способных значительно эскалировать риски в условиях повторной пересадки [215, 221].

Несмотря на это, конкретные клинические сценарии и отсутствие реальной альтернативы нередко толкают трансплантационную команду на использование сплит-графтов и субоптимальных органов. В этих случаях с целью наименьшей аккумуляции рисков имеет смысл использовать стратегии динамической перфузии органов, таких как гипотермическая оксигенированная перфузия и нормотермическая оксигенированная перфузия. Перспективы расширения донорского пула за счёт неконтролируемых доноров после остановки кровообращения (категории I–II по Маастрихту), в том числе применительно к российскому контексту, систематически рассмотрены в обзоре Мининой и соавт. [222]. Это позволяет безопасно увеличить сроки консервации, уменьшить риски ранней дисфункции и билиарных осложнений.



Рисунок 41 — Взаимосвязь наиболее значимых факторов риска повторной трансплантации печени (ПНФТ – первично нефункционирующий трансплантат, SOFA – Sequential Organ Failure Assessment)

5.5.1 Технические аспекты выполнения ретрансплантации печени

Хирургическая тактика имеет ключевое значение в успехе повторных трансплантаций. Общая стратегия направлена в первую очередь на минимизацию кровопотери и хирургической травмы в целом. Далее подробно опишем, какие именно технические приёмы целесообразно использовать в сложных клинических сценариях.

Доступ в брюшную полость необходимо осуществлять метикулёзно и послойно ввиду адгезии полых органов и капсулы трансплантата. Тем не менее необходимо продвигаться точно в слое между брюшиной и подлежащими органами. Уже на этом этапе могут возникнуть значительные трудности, в связи с чем оправдано применение аппаратов реинфузии крови уже на этапе доступа в брюшную полость. Экспозиция является следующим ключевым условием эффективного продвижения в условиях тотального спаечного процесса. В связи с этим допустимо расширить доступ до двуподрёберного, дополненного верхнесрединным разрезом. На этом этапе важно провести висцеролиз в объёме, достаточном для установки ретрактора. Желательно использовать современные модели, такие как *OmniTract*, *Thompson* и *Sattler*, которые обеспечивают эффективную и адаптивную экспозицию.

Следующий ключевой шаг — проксимальный контроль: циркулярный обход и взятие на турникет элементов печёочно-двенадцатиперстной связки. Полную мобилизацию печени следует начинать только после достижения контроля афферентного кровотока. Это необходимо, чтобы избежать диффузного или даже массивного кровотечения.

У детей наиболее частым вариантом билиарной реконструкции при первичной трансплантации является гепатикоеюностомия на выключенной по Ру петле тощей кишки. Зачастую на полые органы — желудок, двенадцатиперстную кишку, отводящую петлю и толстую кишку — приходится наиболее интимные адгезии.

Разделение полых органов нередко приводит к десерозациям и диффузному кровотечению. Сразу же необходимо ушивать участки десерозации, перфорации и кровотечения. При этом следует избегать агрессивного использования энергетических устройств. Отводящую кишку можно отсечь от трансплантата в любом доступном месте. Однако важно иметь в виду, что для уменьшения хирургической травмы лучше эту же петлю использовать для последующей билиарной реконструкции.

Проксимальный контроль можно обеспечить, изолированно выделив воротную вену и артерию. Однако чаще и безопаснее обходить связку в комплексе с окружающими тканями (*en bloc*).

По мере продвижения операции и увеличения сроков гепатэктомии может возникнуть необходимость проведения заместительной почечной терапии (продлённой вено-венозной гемофильтрации). Показания в этом случае будут определяться олигурией в сочетании с рефрактерным метаболическим ацидозом и стойкой гиперлактатемией (более 10 ммоль/л) [223].

Подготовкой к завершающему этапу гепатэктомии будет ангиоредукция трансплантата, которая в зависимости от условий может быть осуществлена с изолированным пересечением артерии и воротной вены, либо путём отсечения под зажимом сразу всех структур по принципам гепатэктомии *high hilar dissection (HHD-hepatectomy)*, описанным K.W. Lee [208].

Доступ к нижней полой вене при гепатэктомии следует осуществлять на заключительном этапе операции. Это важно, потому что повреждение сосуда может вызвать серьёзное кровотечение и тромбоэмболию. В сложных случаях стоит предварительно рассечь диафрагму над кавальными воротами и выделить НПВ в грудной полости, где она интактна. Это позволит лучше контролировать сосуд при его возможном повреждении в над- и позадипечёчном отделах.

Выбор дальнейшей кавальной реконструкции зависит от вида трансплантата (целая печень или фрагмент), а также от целостности полой вены реципиента к моменту гепатэктомии. Кавасберегающие подходы с боковым отжатием НПВ имеют преимущество с точки зрения снижения рисков почечной дисфункции в послеоперационном периоде [224, 225].

Далее выполняют последовательную сосудистую реваскуляризацию трансплантата. Обязательным условием является подтверждение характеристик адекватного кровотока с использованием интраоперационной доплерофлоуметрии.

Объёмное, длительное и тяжёлое хирургическое вмешательство с риском последующих перфораций полых органов и зачастую не вполне убедительным гемостазом имеет смысл завершать лапаростомией с использованием вакуум-ассистированных систем. Такая стратегия имеет ряд преимуществ, главным из которых является уменьшение внутрибрюшного давления, а следовательно, улучшение висцеральной перфузии, а также профилактика развития инфекционного процесса в ране и ранняя диагностика крово- и желчеистечения.

С учётом того весомого влияния, которое ретрансплантация оказывает на калькуляцию балла ПАЛИТРА, все пациенты, перенёвшие повторную пересадку ($n = 28$), оказались в группе высокого риска. На Рисунке 42 показано распределение баллов и медианное значение балла для этой группы пациентов, равное 3,02 [МКР 0,9; 2,3–3,88].

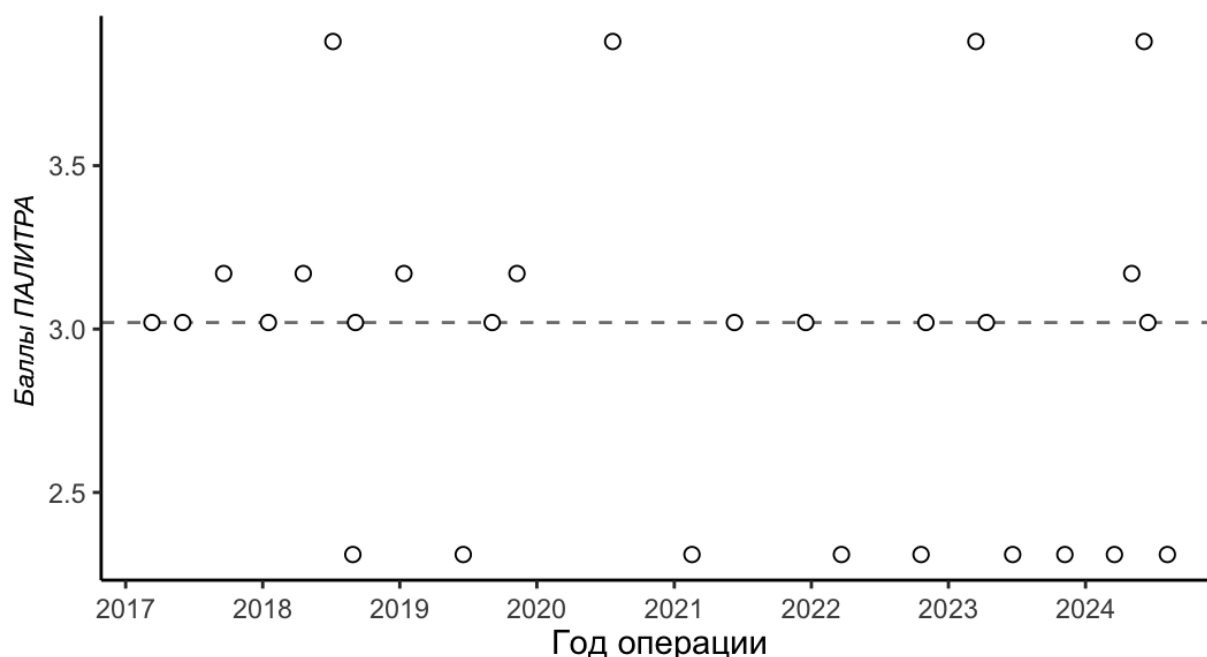


Рисунок 42 — Распределение балла ПАЛИТРА в группе пациентов, которым выполнена ретрансплантация (пунктиром отмечено медианное значение балла)

Мы разделили пациентов на две группы в зависимости от значения ПАЛИТРА-балла: $\leq 3,02$ ($n = 19$) и $> 3,02$ ($n = 9$). По оценке методом Каплана — Мейера выживаемость в группе с более низкими или равными медиане значениями ПАЛИТРА-балла составила 68,4 % как на первом, так и на третьем и пятом годах наблюдения. В то же время в группе с ПАЛИТРА-баллом выше медианы выживаемость составила 66,7 % через один год, а к трём и пяти годам снизилась до 55,6 % (см. рисунок 43). Полученные данные указывают на тенденцию к более выраженному снижению выживаемости в долгосрочном периоде у пациентов с повышенным ПАЛИТРА-баллом, что может свидетельствовать о более высоком риске неблагоприятного исхода при увеличении этого показателя.

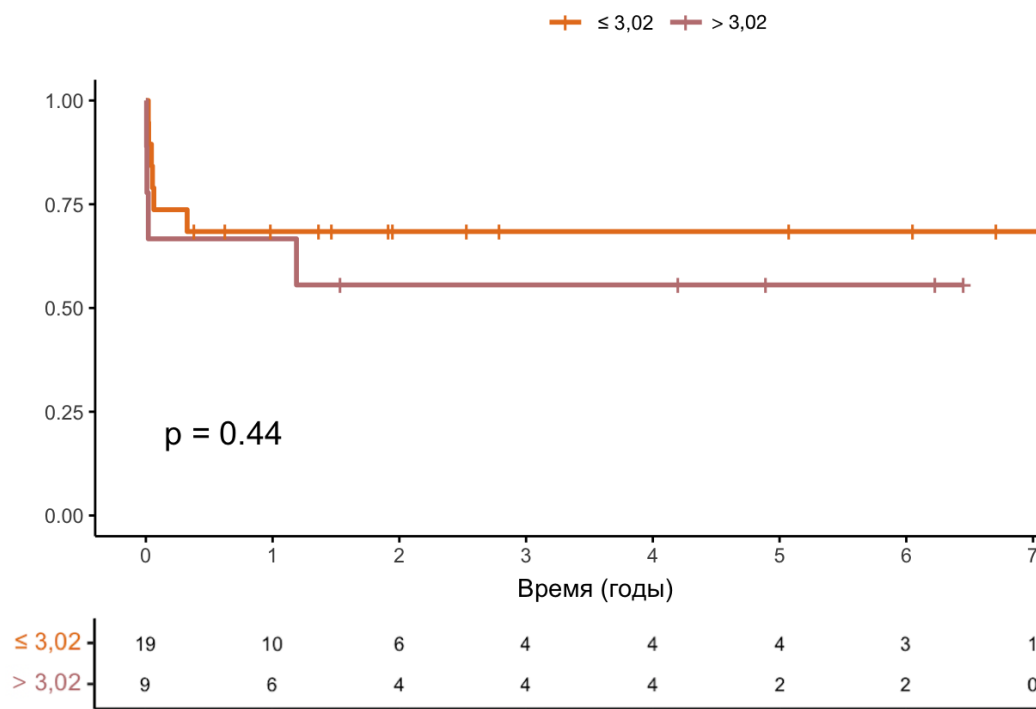


Рисунок 43 — Выживаемость пациентов после ретрансплантации (кривая Каплана – Мейера) в соответствии с баллом ПАЛИТРА ($>$ и $\leq$ медианы)

Представленный в настоящей главе клинико-хирургический материал показывает, что удовлетворительные результаты трансплантации печени у детей с высоким периоперационным риском достижимы — при последовательном соблюдении базовых принципов технического успеха.

Каждый из рассмотренных клинических сценариев — реципиенты с массой тела ≤ 6 кг, сплит- и редуцированные графты, острая печёночная недостаточность, ретрансплантация — потребовал собственной хирургической логики. У детей с низкой массой тела внедрение этапного закрытия брюшной полости посредством вакуум-ассистированной лапаростомы сопровождалось положительной динамикой 90-дневной выживаемости, достигшей 93,3 % в третьем периоде наблюдения, а модификация портальной реконструкции при гипоплазии воротной вены удержала совокупную частоту портальных осложнений

в подгруппе билиарной атрезии у пациентов младше года на уровне 0,8 %. При сплит-трансплантации определяющим оказалось не само разделение органа, а совокупность сопутствующих неблагоприятных условий — этот факт нашёл отражение в умеренном весовом коэффициенте сплит-фактора в шкале ПАЛИТРА (0,9 балла).

Острая печёночная недостаточность и ретрансплантация — две крайние точки в диапазоне хирургической сложности. В первом случае тактика строится на компенсации отсутствия хронической портальной гипертензии и низкой толерантности к пережатию нижней полой вены: формирование временного портокавального шунта или применение вено-венозного обхода. Во втором — на минимизации кровопотери и хирургической травмы в условиях выраженного спаечного процесса, ранней ангиоредукции и отсроченном кавальном контроле. Именно ретрансплантация получила в шкале ПАЛИТРА максимальный весовой коэффициент (2,3 балла; ОШ 8,63), что соответствует международным данным и определяет необходимость тщательной селекции графтов и применения технологий динамической перфузии в этой категории пациентов.

Изложенный материал даёт основание заключить, что факторы риска, формализованные в шкале ПАЛИТРА, имеют не только прогностическое, но и практическое хирургическое содержание. За каждым из них стоит определённый набор технических решений, удерживающих результаты трансплантации в клинически приемлемых пределах даже у самой тяжёлой категории педиатрических реципиентов.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование было спроектировано таким образом, чтобы не только продемонстрировать построение прогностической модели на основе предоперационных факторов риска, но и показать, как количественная оценка риска может быть интегрирована в хирургическую концепцию управления наиболее значимыми предикторами неблагоприятного исхода в педиатрической трансплантации печени. В этом контексте работа имеет амбициозную цель стать связующим звеном между статистическим моделированием и практическими решениями хирурга-трансплантолога, позволяя перевести абстрактные показатели риска в конкретные изменения тактики ведения пациента.

С этой целью нами были проанализированы периоперационные характеристики 837 пациентов в возрасте до 18 лет, прооперированных в НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова с 2017 по август 2024 года. Исходную когорту разделили на обучающую и валидирующую выборки для разработки, построения и валидации модели. Такой дизайн дал достаточный объём данных и число исходов для статистически устойчивого моделирования. Кроме того, он позволил оценить влияние эволюции хирургических и реанимационных подходов центра во времени. Параллельно в рамках исследования детально проанализировали ключевые элементы хирургического управления рисками: выбор типа трансплантата, особенности реконструкции сосудистых структур, стратегии при низкой массе тела, подходы к ведению пациентов в критическом состоянии. Это дало целостный взгляд на взаимосвязь между структурой риска и возможностями её модификации.

6.1 Ключевые результаты построения прогностической модели

Разработка прогностической модели ПАЛИТРА (Педиатрическая Атрибутивная Лабораторно-Инструментальная Трансплантационная Риск-Аналитика) и её валидация продемонстрировали высокую эффективность стратификации периоперационного риска у детей, перенесших трансплантацию печени. Концепция исследования была сформирована как попытка создать клинически ориентированный инструмент, который системно объединяет ключевые предоперационные характеристики ребёнка и донорского органа, переводя их в интегральную оценку раннего посттрансплантационного риска. В отличие от традиционных подходов, сосредоточенных преимущественно на тяжести печёночной недостаточности и приоритизации в листе ожидания, ПАЛИТРА изначально ориентирована на этап после трансплантации и призвана служить основой для риск-стратифицированного планирования операции и последующего интенсивного наблюдения.

В качестве контрольной точки (бинарного исхода) для обучения и валидации модели была выбрана 90-дневная выживаемость реципиентов. Такой выбор представляется методологически и клинически обоснованным, поскольку именно в этот период наиболее полно проявляется совокупное влияние исходной тяжести состояния, технической сложности вмешательства, качества трансплантата и интенсивной терапии. Ранняя летальность отражает тот временной интервал, в который клинические решения обладают максимальным потенциалом изменить исход, а своевременная идентификация пациента высокого риска напрямую влияет на выбор хирургической стратегии, объём мониторинга и распределение ресурсов реанимационного отделения. На этом фоне разработанная модель продемонстрировала высокие показатели качества прогноза и достоверное превосходство над общепринятыми шкалами, такими как PELD и MELD, которые по

своей природе предназначены для оценки необходимости трансплантации, но не для детальной оценки посттрансплантационного риска.

6.1.1 Прогностическая эффективность модели ПАЛИТРА

На обучающей выборке ($n = 701$) дискриминационная способность, выраженная площадью под ROC-кривой, была высокой: AUC ROC составила 0,735. Модель корректно распределяет пациентов по степени риска ранней летальности. При внешней временной валидации на независимой когорте ($n = 136$) показатель практически не изменился и составил 0,736. Такая устойчивость во времени говорит о том, что модель пригодна для обобщения уже в больших многоцентровых исследованиях. Относительно бинарного исхода полученная оценка дискриминации фактически соответствует C-index (C-статистике) модели, отражающему её способность упорядочивать пациентов по риску события в условиях клинической разнородности. Дополнительно мы оценили F1-score. Эта интегральная метрика, рассчитанная на валидационной выборке, подтвердила прогностическую ценность нашей шкалы.

Дополнительным подтверждением высокой прогностической ценности ПАЛИТРА стал анализ F1-score. Интегральная метрика F1-score, рассчитанная на валидационной выборке. F1-score особенно важна, поскольку демонстрирует, что модель сохраняет способность выявлять подавляющее большинство пациентов с неблагоприятным исходом, не «растворяя» их на фоне численно подавляющей группы пациентов с позитивным исходом. Иными словами, ПАЛИТРА позволяет избежать как избыточного числа ложно-положительных прогнозов, так и недооценки риска у действительно тяжёлых высокорисковых пациентов, для которых промедление с изменением тактики может иметь фатальные последствия.

Не менее важным аспектом является калибровка модели. Анализ калибровки показал, что предсказанная моделью вероятность наступления 90-дневной летальности хорошо соответствует фактической частоте событий: скорректированная калибровочная кривая проходит в непосредственной близости от идеальной линии практически во всём клинически значимом диапазоне предсказанных вероятностей (0,1–0,5). Количественные показатели калибровки это подтверждают, а полученные результаты позволяют рассматривать ПАЛИТРА как инструмент, который не только хорошо стратифицирует пациентов по уровню риска, но и корректно оценивает абсолютную вероятность исхода, что критично для информированного клинического принятия решений.

6.1.2 Сравнение с моделями PELD и MELD, сопоставление с моделью ASPELT

Чтобы лучше понять место разработанной модели как современного клинического инструмента, проанализируем дискриминационную способность модели ПАЛИТРА в сравнении со стандартными системами оценки тяжести заболеваний печени, а также рассмотрим ее место относительно новейших зарубежных разработок, таких как шкала ASPELT.

6.1.2.1 Превосходство над PELD/MELD

Различия в дискриминационной способности между моделями носят не просто статистический, но глубоко клинический характер. В валидационной выборке ($n=136$) площадь под ROC-кривой для ПАЛИТРА составила 0,736, тогда как для PELD/MELD этот показатель был критически низким — 0,543. Для понимания масштаба этого различия важно осознать, что AUC-значение выше 0,7 в медицинской литературе традиционно интерпретируется как «хорошее» разделение

пациентов по риску события, значения 0,6–0,7 считаются «приемлемыми», а значения вблизи 0,5 фактически соответствуют случайному предположению и свидетельствуют об отсутствии дифференцирующей способности. Применительно к нашей выборке показатель 0,543 означает, что при использовании PELD/MELD модель лишь незначительно лучше справляется с ранжированием пациентов по риску летальности, чем случайный выбор пороговой вероятности.

Особое значение этого различия состоит в том, что 90-дневная летальность в является редким событием на фоне преобладающей группы выживших, в таких условиях даже небольшое улучшение дискриминации имеет существенные клинические последствия. Модель ПАЛИТРА с AUC 0,736 обладает статистической мощностью, достаточной для выявления большинства истинных случаев высокого риска. Напротив, PELD/MELD при AUC 0,543 в условиях редкого события практически не различает группы риска и, скорее всего, либо систематически переоценивает риск (высокий процент ложно-положительных диагнозов высокого риска), либо упускает значительную долю действительно опасных пациентов (ложно-отрицательные диагнозы).

Напротив, PELD и MELD на обучающей выборке дали AUC 0,655. Это несколько выше, чем в валидации, но все же попадает в диапазон «слабой-приемлемой» дискриминации. И, что важнее, такой уровень не умаляет критического падения с 0,655 до 0,543 при переходе на независимые данные. Слабая работа PELD и MELD для прогноза ранних посттрансплантационных исходов закономерна. Она вытекает из исходной задачи этих шкал. PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) и MELD (Model for End-Stage Liver Disease) разработаны в начале 2000-х годов для приоритизации пациентов в листе ожидания трансплантации по прогнозу дооперационной смертности. Их целевой исход — смерть пациента в листе ожидания, то есть до получения органа. Они отражают риск, связанный с нарушением работы собственной печени. Другими словами, неудовлетворительная

производительность шкал PELD и MELD при определении горизонта 90-дневной летальности после трансплантации — не статистический артефакт. Это закономерное следствие принципиального несоответствия между целевыми исходами и структурой этих шкал.

6.1.2.2 ASPELT как наиболее близкий по концепции аналог

На фоне традиционных шкал особое место занимает модель ASPELT (Allograft Survival after Pediatric Liver Transplantation). Её разработали в последние годы, и это, по сути, единственная детская шкала, тоже построенная на дооперационных показателях. По своей концепции ASPELT наиболее близка к ПАЛИТРА: обе модели стремятся превратить набор исходных клинико-лабораторных и анатомических характеристик у детей в систему интегральной оценки риска. ASPELT была построена на большой когорте пациентов (более 2000 детей) и продемонстрировала высокую прогностическую точность: С-индекс около 0,776 для прогноза однолетней выживаемости трансплантата. При этом модель, так же как и наша шкала, подтвердила ограниченную применимость традиционных шкал ожидания для прогнозирования посттрансплантационных исходов: С-индекс PELD для 1-летней выживаемости трансплантата оказался низким и находился в пределах 0,54–0,55, что достаточно близко к данным, полученным в нашей работе (0,543 для PELD/MELD) на горизонте 90-дневных исходов. Достаточно сложный набор предикторов делает модель чувствительной к тонким особенностям гемодинамики и системной реакции, но одновременно привязывает её к специфическим протоколам обследования и техническим возможностям конкретного центра. Несмотря на концептуальную близость, прямое сравнение нашей модели и ASPELT в рамках данного исследования не проводилось по ряду причин. Во-первых, модели принципиально различаются по целевым исходам. Разработанная нами шкала

прогнозирует 90-дневную выживаемость пациента, тогда как ASPELT фокусируется на 1-, 3- и 5-летней выживаемости трансплантата. Эти исходы отражают разные временные горизонты и механизмы риска: для нашей модели доминируют хирургические и ранние интенсивно-терапевтические факторы, для ASPELT — долгосрочные аспекты функции трансплантата, хронического иммунологического повреждения и прогрессирующей патологии. Во-вторых, ASPELT использует ряд нерутинных маркеров, в первую очередь интерлейкин-1 β , который не входит в стандартный предоперационный протокол обследования во многих трансплантационных центрах. Даже при наличии альтернативной версии модели без ИЛ-1 β её прогностическая точность несколько снижается.

ASPELT, напротив, нацелена на прогноз долгосрочной выживаемости трансплантата (1, 3 и 5 лет). В качестве предикторов, помимо традиционных клинико-лабораторных данных, используются более специализированные параметры: направление портального кровотока, морфометрические характеристики селезёнки, ряд воспалительных маркеров, включая интерлейкин-1 β . Такой набор предикторов делает модель чувствительной к тонким особенностям гемодинамики и системной реакции, но одновременно привязывает её к специфическим протоколам обследования и техническим возможностям конкретного центра.

Несмотря на концептуальную близость прямое сравнение ПАЛИТРА и ASPELT в рамках данного исследования не проводилось по ряду объективных причин. Во-первых, модели принципиально различаются по целевым исходам. ПАЛИТРА прогнозирует 90-дневную выживаемость пациента, тогда как ASPELT фокусируется на 1-, 3- и 5-летней выживаемости трансплантата. Эти исходы отражают разные временные горизонты и механизмы риска: для ПАЛИТРА доминируют хирургические и ранние интенсивно-терапевтические факторы, для ASPELT — долгосрочные аспекты функции трансплантата, хронического иммунологического повреждения и прогрессирующей патологии. Во-вторых,

ASPELT использует ряд нерутинных маркеров, прежде всего интерлейкин-1 β , которые не входят в стандартный предоперационный протокол обследования во многих трансплантационных центрах. Даже при наличии альтернативной версии модели без ИЛ-1 β её прогностическая точность несколько снижается. В нашей когорте такие показатели не собирались систематически, что делает невозможным ретроспективное воспроизведение ASPELT и её формальное применение к данным ПАЛИТРА. В-третьих, выборка ASPELT имеет существенно иную нозологическую структуру: почти 90% пациентов представлены больными с холестатическими заболеваниями, преимущественно билиарной атрезией, а возраст пациентов ограничен 12 годами. В нашем исследовании популяция более гетерогенна и включает онкологические, аутоиммунные и острые состояния у пациентов до 18 лет. Это не только ограничивает переносимость ASPELT на нашу когорту, но и искажает возможное сравнение в пользу модели, «подогнанной» под одну доминирующую возрастную нозологию. И, наконец, временной фактор: ASPELT была опубликована на завершающем этапе формирования обучающей выборки ПАЛИТРА. Это не позволило учесть её опыт при разработке модели и заранее спланировать протокол сбора данных, необходимый для формального сопоставления.

На этом фоне ПАЛИТРА демонстрирует ряд практических преимуществ. В первую очередь, она основана на предикторах, входящих в стандартный набор клинико-лабораторных и инструментальных исследований и, следовательно, потенциально доступных в большинстве трансплантационных центров. Кроме этого ПАЛИТРА изначально позиционируется как инструмент для всей педиатрической популяции реципиентов младше 18 лет, что обеспечивает единый подход к стратификации риска в широком возрастном диапазоне — от младенческого возраста до подростков. В отличие от этого, ASPELT разработана и валидирована на когорте детей моложе 12 лет, то есть её применимость к подростковой группе (12–17 лет) требует отдельного подтверждения и не может автоматически предполагаться.

На практике использование ASPELT без адаптации к старшему детскому возрасту порождает «возрастной разрыв»: клиника вынуждена прибегать к разным прогностическим инструментам для разных подгрупп, что ослабляет стандартизацию и сопоставимость принимаемых решений. Помимо прочего, фокус нашей прогностической модели на 90-дневной выживаемости пациента обуславливает её ключевую роль для тактических решений в раннем послеоперационном периоде, в то время как ASPELT нацелена на отдалённую выживаемость трансплантата и отвечает иной клинической потребности.

6.1.3 Сопоставление с другими балльными предоперационными риск-моделями

Такие широкоизвестные модели как L-GrAFT [167], MEAF [168] и ABC [169] не были включены в данный раздел, поскольку они основаны на послеоперационных лабораторных данных (например, показателях АСТ, билирубина и МНО в первые 3–10 дней после трансплантации) и не могут быть использованы для оценки риска до начала вмешательства в отличие от дооперационных моделей, к коим и относится ПАЛИТРА.

6.1.3.1 Сопоставление со шкалами P-SOFT и SOFT (Survival Outcomes Following Liver Transplantation)

Шкалы P-SOFT (предаллокационная) и SOFT являются одними из самых известных инструментов для прогнозирования 3-месячной выживаемости реципиентов.

Значимость этих факторов для детской популяции подтверждает и наша модель. В ней наибольший статистический вес получили ретрансплантация (2,3 балла), острая печёночная недостаточность (1,3 балла) и крайне тяжёлое состояние,

требующее пребывания в ОРИТ на момент трансплантации (1,3 балла). Кроме того, разработанная нами шкала учитывает специфический детский фактор — массу тела менее 6 кг (0,7 балла), которого нет в SOFT. По данным литературы, С-статистика SOFT для 3-месячной выживаемости составляет около 0,70. У нашей модели дискриминационная способность оказалась выше. AUC ROC составила 0,735 на обучающей выборке и 0,736 при внешней временной валидации.

6.1.3.2 Сопоставление со шкалой BAR (Balance of Risk)

Шкала BAR была разработана для оценки соответствия донора и реципиента с целью минимизации риска потери трансплантата.

6.1.3.2 Сопоставление со шкалой BAR (Balance of Risk)

Шкала BAR была разработана для оценки соответствия донора и реципиента с целью минимизации риска потери трансплантата. Таким образом контрольной точкой является именно выживаемость графта в отличие от разработанной нами шкалы.

BAR объединяет 6 ключевых переменных: возраст реципиента, MELD, наличие ретрансплантации, статус жизнеобеспечения перед операцией, возраст донора и время холодовой ишемии.

ПАЛИТРА, в отличие от BAR, полностью сосредоточена на характеристиках реципиента и типе хирургического вмешательства (сплит-графт), исключая возраст донора и CIT из финального набора баллов. Это связано с тем, что в педиатрической практике параметры донора (чаще всего это молодые родственные доноры или отобранные по строгим критериям посмертные доноры для сплит-операций) имеют меньшее дискриминационное значение, чем состояние самого ребенка. В современных исследованиях шкала BAR демонстрирует умеренную дискриминацию

(C-индекс около 0,58 для 1-летней выживаемости), что значительно ниже показателей, достигнутых моделью ПАЛИТРА в настоящем исследовании.

6.1.3.3 Сопоставление с индексами DRI и ET-DRI (Donor Risk Index)

Индексы DRI (UNOS) и ET-DRI (Евротрансплант) ориентированы преимущественно на оценку качества донорского органа. DRI и ET-DRI предсказывают риск неудачи трансплантации, основываясь на возрасте донора, причине его смерти, типе донорства (донор с бьющимся сердцем), использовании сплит-графта и времени ишемии.

Главным ограничением DRI является полное игнорирование статуса реципиента, что приводит к низкой предиктивной ценности (C-статистика около 0,53–0,55). Результаты ПАЛИТРА убедительно показывают, что именно комбинация тяжести состояния ребенка ($PELD > 23$ баллов) и сложности операции (ретрансплантация, сплит) позволяет достичь точного прогноза, недоступного для «доноро-центричных» моделей. Интересно, что обе модели признают разделение печени на сплит-графты фактором риска. В ET-DRI коэффициент для сплит-трансплантации составляет 0,422, а в ПАЛИТРА этому фактору присвоено 0,9 балла. При этом ПАЛИТРА уточняет, что риск связан не с самим методом, а с клиническим контекстом использования таких органов у наиболее тяжелых пациентов.

6.1.3.4 Сопоставление с моделью ID2EAL

Модель ID2EAL (2022 г.) [170] — одна из новейших попыток объективизировать донорский риск в современную эру.

ID2EAL использует 7 параметров донора, включая диабет, индекс массы тела и уровень креатинина. Модель показала лучшую дискриминацию, чем DRI, и

хорошую калибровку на больших данных. Как и другие западные модели, ID2EAL разработана на взрослых пациентах и сфокусирована на долгосрочных исходах (1 год). ПАЛИТРА же фокусируется на критическом 90-дневном интервале, когда риск хирургических и реанимационных осложнений у детей максимален. AUC ROC модели ПАЛИТРА (0,736) превосходит показатели дискриминации ID2EAL-DR в современных выборках (Harrell's C около 0,60)

6.1.3.5 Сопоставление с моделью Survival Benefit (SB)

Модель SB (Survival Benefit) оценивает чистую выгоду от трансплантации как разницу в ожидаемой продолжительности жизни с операцией и без нее. Модель SB крайне сложна математически и требует расчета отдельных кривых выживаемости для листа ожидания и посттрансплантационного периода. В отличие от нее, ПАЛИТРА представлена в виде простой и интуитивно понятной балльной системы, легко применимой «у постели больного».

Хотя модель SB считается одной из самых мощных в современной литературе (Harrell's C до 0,63 в современных выборках), ПАЛИТРА в педиатрической когорте показывает лучшие результаты дискриминации (AUC 0,736)

В таблице 8 приведена сравнительная характеристика моделей, объединяющая их ключевые параметры.

Таблица 8 — Сравнение балльных предоперационных прогностических моделей риска при трансплантации печени

Шкала	Выборка	Объём валидации	Используемые параметры	Интерпретация (баллы / риск)	Предиктивный потенциал (AUC ROC / C-статистика)
ПАЛИТРА	Дети (< 18 лет), n = 701 (обуч.)	n = 136 (внешняя временная)	Ретрансплантация, статус ОРИТ, ОПН, вес < 6 кг, сплит/редуцированный графт, PELD/MELD > 23	Низкий: 0 Умеренный: 0 < балл ≤ 0,8 Высокий: > 0,8	AUC ROC: 0,735 (обуч.) / 0,736 (валид.)
SOFT (Survival Outcomes Following LT)	Взрослые (≥ 18 лет), n = 21 673	Внутренняя (bootstrap)	18 факторов (возраст, ИМТ, ретрансплантация, ОРИТ, диализ, MELD > 30, жизнеобеспечение, портальное кровотечение, параметры донора и др.)	Low: < 5 Low-Mod: 6–15 High-Mod: 16–35 High: 36–40 Futile: > 40	C-index: 0,70
P-SOFT (Pre-allocation SOFT)	Взрослые (лист ожидания), n = 21 673	Внутренняя (bootstrap)	14 факторов, доступных до аллокации (характеристики реципиента без учёта параметров конкретного донора)	Аналогично SOFT (0–40+)	C-index: 0,69
BAR (Balance of Risk)	Взрослые, n ≈ 10 000+	Независимая выборка (n = 200)	6 факторов: возраст реципиента, MELD, ретрансплантация, жизнеобеспечение, возраст донора, время холодовой ишемии (CIT)	Непрерывная шкала (риск растёт с баллом)	C-index: 0,58–0,70 (в современной эре — 0,58)
DRI (Donor Risk Index)	Доноры (взрослые реципиенты), n = 20 023	Медиана наблюдения 3 года	7 факторов донора: возраст, причина смерти, раса, рост, DCD, сплит-графт, локация органа + CIT	Идеальный: ≤ 1,0. Риск растёт пропорционально индексу	C-index: 0,53–0,61
ET-DRI (Eurotransplant DRI)	Взрослые (Eurotransplant), n = 5 939	Среднее наблюдение 2,5 года	Факторы DRI + уровень ГГТ донора и тип аллокации (rescue allocation)	Непрерывная шкала (на базе экспоненты)	C-index: 0,624

Продолжение таблицы 8 — Сравнение балльных предоперационных прогностических моделей риска при трансплантации печени

Шкала	Выборка	Объём валидации	Используемые параметры	Интерпретация (баллы / риск)	Предиктивный потенциал (AUC ROC / С-статистика)
ID2EAL-DR	Взрослые, n = 29 127	Внутренняя (300 bootstrap resamples)	Сахарный диабет донора, тип (DCD/DBD), причина смерти (CVA), креатинин, возраст, рост, вес + MELD-Na, возраст реципиента, CIT	Непрерывная шкала относительного риска	C-index: 0,60
Survival Benefit (SB)	Взрослые, n ≈ 20 000	n ≈ трансплантированные в 2005 г.	Разница между 5-летней выживаемостью с ТП и без неё (учитывает обширный набор факторов реципиента и донора)	Баллы отражают «выигранные» годы жизни	C-index: 0,63

Из таблицы видно, что ПАЛИТРА является единственной шкалой в данном списке, разработанной и валидированной исключительно для педиатрической популяции (<18 лет). Кроме этого, при наиболее скромном наборе предикторов, ПАЛИТРА демонстрирует один из самых высоких показателей дискриминации среди предоперационных моделей (AUC ROC 0,736 на валидации). Для сравнения, классические шкалы (DRI, BAR) в современных условиях часто показывают С-статистику ниже 0,60. Многие зарубежные шкалы (например, SOFT или DRI) в оригинальных работах чаще использовали методы внутренней валидации (bootstrap или split-sample).

6.1.4 Клиническая интерпретация ключевых предикторов

Клиническая интерпретация предикторов, оказавшихся значимыми в разработанной шкале, представляет интерес с точки зрения контекста современных исследований и направлений научной мысли относительно данных факторов.

6.1.4.1 Пребывание в отделении интенсивной терапии (ОИТ) на момент трансплантации печени

В шкале ПАЛИТРА фактор госпитализации в ОИТ на момент трансплантации имеет высокую значимость и связан с более низкой выживаемостью пациентов по сравнению с другими пациентами. Это логичным образом объясняется общей тяжестью состояния. Так, масштабное ретроспективное исследование L.Wiering et al. показало, что пациенты, находившиеся в ОИТ на момент трансплантации печени, имели значительно более низкую 3-месячную, 1- и 3-летнюю выживаемость по сравнению с пациентами, ожидавшими трансплантацию дома (1-летняя выживаемость: 66,3% против 87,3%; $p < 0,001$). При этом длительность пребывания в ОИТ прямо коррелировала с ухудшением прогноза [226, 227]. Например, 1-летняя выживаемость снижалась с 73,7% (1-6 дней в ОИТ) до 51,0% (>14 дней в ОИТ).

У детей пребывание в ОИТ также ассоциировано с худшими исходами по данным актуальной литературы [228]. При этом наиболее часто показаниями к нахождению в реанимации является саркопения, тяжелая инфекция, необходимость в искусственной вентиляции лёгких и желудочно-кишечное кровотечение.

Практически это означает, что включение данного предиктора в нашу шкалу не дублирует балл PELD или MELD. Этот предиктор отражает дополнительное измерение — клиническую нестабильность и риск нозокомиальной контаминации, которые формальная шкала тяжести не учитывает. Например, статус ОИТ к

моменту операции, острая печёночная недостаточность и ретрансплантация описывают три независимые стороны клинической картины пациента — соматическое состояние, нозологию и тип вмешательства, — и они не взаимозаменяемы: ребёнок с фульминантной ОПН может быть стабилизирован и оперирован вне ОРИТ, плановая ретрансплантация по поводу хронической дисфункции графта также не требует пребывания в реанимации к моменту операции, а статус ОРИТ нередко обусловлен декомпенсацией хронической патологии, развитием кровотечения и так далее, без ОПН. У пациента с сочетанием нескольких факторов конвергентное накопление баллов корректно отражает кумулятивный рост риска. Если же «вычленить» один из них, мы получим систематическую недооценку тяжести в самых сложных случаях.

6.1.4.2 Ретрансплантация печени у детей

Выживаемость при ретрансплантации печени у детей значительно ниже по сравнению с первичной трансплантацией, что делает этот фактор критически значимым для прогноза [216, 217, 215, 229]. В большинстве источников основными причинами этого называют спаечный процесс, высокий риск инфекции и сосудистых осложнений. В нашей работе (см Главу V) мы постарались отразить взаимосвязь всех действующих факторов при ретрансплантации печени.

В представленной нами когорте 1- и 3-летняя выживаемость после ретрансплантации печени превышает соответствующие показатели долгосрочного немецкого исследования Charité, где 1-летняя выживаемость составила 59,9 %, 5-летняя — 53,9 % и 10-летняя — 40,5 % [230]. Сопоставление подкрепляет тезис о том, что ретрансплантация — фактор предельно высокого риска (в нашей модели ОШ = 8,63; 95 % ДИ 2,27–33,68), однако итоговый прогноз существенно зависит от состава когорты и периоперационной стратегии центра: при стандартизованном

подходе к выбору сроков и техники повторной операции достижимы результаты, сопоставимые либо превосходящие данные исторических серий.

Полученные нами данные о решающей роли двух независимых факторов — самого факта ретрансплантации и высокого балла PELD/MELD — согласуются с японским мультицентровым исследованием ($n = 265$ повторных трансплантаций), где риск смерти при ретрансплантации у взрослых оказался в 2,7 раза выше, чем у детей, а порог PELD/MELD > 25 повышал риск неблагоприятного исхода в 1,7 раз [231]. Расхождение в выбранных пороговых значениях (PELD/MELD > 25 у японских авторов и > 23 в шкале ПАЛИТРА) укладывается в естественный методологический разброс, обусловленный различиями выборок и способов поиска пороговых значений, но в целом подтверждает воспроизводимость ассоциации в разных популяциях.

К основным причинам смерти после повторных трансплантаций авторы относят инфекции (47%), дисфункцию трансплантата (12%), злокачественные новообразования (11%), неконтролируемые кровотечения (10%) и отторжение (8%).

Немецкие авторы обращают внимание, что частота ретрансплантации выше в категории педиатрических пациентов, удовлетворяющих критериям ранней дисфункции (18% против 6,1%) [230]. Но, все же, наиболее частой причиной ретрансплантации у детей по-прежнему являются сосудистые осложнения.

В большинстве публикаций отдельно подчёркивается роль раннего послеоперационного периода. Если ребёнок переживает первые три месяца, кривая выживаемости стабилизируется. Так, разница между 1-летней и 3-летней выживаемостью составляет в среднем всего 3%.

6.1.4.3 Острая печёночная недостаточность

Согласно актуальному определению, острая печёночная недостаточность (ОПН) у детей — это клинический синдром, характеризующийся острым поражением печени, коагулопатией и часто полиорганной недостаточностью у пациентов без предшествующих заболеваний печени. В последнее десятилетие, по данным некоторых источников, ОПН выходит на ведущие позиции в структуре показаний к трансплантации печени (ТП). При этом исходы после операции в этой группе остаются стабильно неблагоприятными [235].

У пациентов с острой печёночной недостаточностью нередко ранний послеоперационный период протекает тяжело и ассоциирован с осложнениями и более сложной реабилитацией, однако долгосрочная выживаемость у этой группы не уступает показателям остальной когорты. Отдельные работы указывают на более выраженную сосудистую патологию в раннем послеоперационном периоде у данной категории [236].

Распределение причин ОПН у педиатрической когорты существенно варьируется в зависимости от региона:

Западные страны: высокая частота случаев, связанных с передозировкой ацетаминофена (парацетамола), которые часто имеют более благоприятный прогноз при своевременном лечении.

Азиатский регион (на примере Кореи и Японии): доминирует криптогенная ОПН (неизвестной этиологии), составляющий до 66,7% случаев.

Общая структура включает фульминантные формы метаболических заболеваний (болезнь Вильсона, тирозинемия), острые формы инфекций (гепатиты А, В, С, ВПГ, ЦМВ, Эпштейна-Барр), аутоиммунные поражения (фульминантная форма АИГ) и токсические воздействия (отравление грибами, лекарственные поражения).

По данным литературы наиболее опасной признана криптогенная форма. Исследования показывают, что выживаемость при ОПН неизвестного генеза статистически значимо хуже ($p < 0,01$) по сравнению с другими формами. Также крайне высоким риском летальности без экстренной ТП характеризуется фульминантная форма болезни Вильсона. По данным же обзора когорты пациентов представленных в настоящем исследовании, наибольшая настороженность связана именно с отравлением ядом бледной поганки. Это не было предметом нашего исследования, однако это следует упомянуть в данном контексте.

Также как и в случае с ретранслантацией, многие авторы подчеркивают, что пациенты, пережившие ранний послеоперационный период имеют эквивалентные результаты выживаемости по отношению к другим группам пациентов [217, 232], что с точки зрения настоящего исследования в очередной раз подчеркивает обоснованность выбора ранней выживаемости как наиболее важной контрольной точки для прогноза.

Дискуссионным вопросом остается тип донорства при ОПН. Существует точка зрения, что использование фрагментов печени от живых доноров может улучшить результаты за счет сокращения времени ожидания (в среднем 3,5 дня против 5 дней). По данным UNOS, 5-летняя выживаемость при родственной трансплантации в группе ОПН составила 82,2%, а при трансплантации от посмертного донора — 80,0% ($p = 0,02$) [237]. Однако японские многоцентровые исследования не выявили значимой разницы в выживаемости между этими типами трансплантатов [237]. В нашей же работе также не было статистически достоверной разницы между группой родственных трансплантации и трансплантаций от посмертного донора. При этом важным фактором в пользу родственного донорства является антропометрические особенности реципиента, для которых не всегда подходит орган посмертного взрослого донора.

Исходная тяжесть состояния и в первую очередь степень поражения ЦНС являются определяющими факторами для прогноза. Как традиционные, так и новые биомаркеры (лактат, аммиак, GDF15, FGF21) и иммунные профили (SIM signatures) могут повысить точность стратификации риска и скорректировать эффективность предтрансплантационного лечения по мнению ряда авторов [215, 232, 238]. Кроме этого, высокий объем операций в центре, опыт команды, своевременное проведение трансплантационного вмешательства, использование ресурса прижизненного донорства доноров и технических вариантов трансплантата ассоциированы с лучшими исходами по мнению экспертов [215, 232, 239].

6.1.4.4 Вес менее 6 кг

Дети с массой тела 6 кг и менее представляют собой одну из самых сложных групп пациентов в трансплантации печени. Согласно исследованиям, низкая масса тела (≤ 6 кг) является значимым независимым фактором риска смертности после трансплантации печени у детей, в отличие от возраста как такового. Так, по данным многофакторного анализа южнокорейского национального регистра KONOS (Korean Network for Organ Sharing), с лучшей выживаемостью детей после трансплантации печени статистически значимо ассоциируется масса тела реципиента ≥ 6 кг ($p < 0,001$), что в точности совпадает с результатами настоящей работы [240]. В исследовании Jain et al., включавшем 1033 педиатрических реципиентов из регистра SPLIT (Studies of Pediatric Liver Transplantation), 44 ребенка (4,5%) имели массу тела < 5 кг на момент трансплантации. Эти пациенты демонстрировали значительно более тяжелое предоперационное состояние с более высокими уровнями билирубина (медиана 13,5 мкмоль/л против 5,6 мкмоль/л, $p < 0,001$) и международного нормализованного отношения (МНО) (медиана 2,6 против 1,5, $p < 0,001$) [241]. Крупное исследование более 1000 педиатрических трансплантаций печени из

бразильского центра в Сан-Пауло также показало значимым фактор веса ребенка. Дети ≤ 7 кг нуждались в значительно большем объеме переливания эритроцитов (медиана 30,9 мл/кг против 15,5 мл/кг у >7 кг). У маленьких детей было достоверно больше осложнений со стороны воротной вены (ранний и поздний тромбоз), а пребывание в ОРИТ и в стационаре в целом было дольше, чем у пациентов >7 кг [242].

Одной из основных причин жизнеугрожающих осложнений большинство авторов называют риски сосудистых проблем, причем не только артериальных тромбозов, но и в равной степени портальных тромбозов [217, 236, 231]. Sakamoto et al. описывают, что у детей с билиарной атрезией нативная воротная вена часто становится склерозированной и гипопластической вследствие воспаления в области печечно-двенадцатиперстной связки и рецидивирующих холангитов. В их исследовании 116 детей в возрасте ≤ 1 года, средняя масса тела составила $6,5 \pm 1,1$ кг, а 47,4% пациентов имели гипоплазию воротной вены с диаметром <4 мм [243].

Пациенты с очень низкой массой тела неизбежно сталкиваются с проблемой несоответствия размеров трансплантата. Высокое соотношение массы трансплантата к массе реципиента (GRWR — graft-to-recipient weight ratio) может привести к развитию синдрома большого по размеру трансплантата (известному в иностранной литературе как large-for-size syndrome), которые включают в себя блок диафрагмы, нарушение висцеральной перфузии и компрессионному синдрому трансплантата. В исследовании группы ученых из Гронингена (Нидерланды) у детей массой <6 кг медиана GRWR составляла 3,4 (3,0-4,0) против 2,8 (2,1-3,6) у детей с массой 6 кг и более ($p < 0,001$), что также согласуется с результатами нашего исследования [239].

Во многом синдром большого по размеру трансплантата обуславливает более длительную потребность в ИВЛ. Так, по данным регистрового исследования из США, медиана длительности первичной послеоперационной госпитализации для детей в возрасте 0-3 месяцев составила 31 день (20-49 дней) против 16 дней (11-25

дней) для детей 1-3 лет ($p < 0,001$). Длительность первичной интубации также была существенно выше: медиана 8,5 дней (3,5-12 дней) для младенцев против 1 дня (0-3 дня) для детей старшего возраста ($p < 0,001$) [241].

В настоящей работе проанализированы хирургические подходы и к портальной реконструкции при гипоплазии воротной вены, и к синдрому малого трансплантата. Хирургические аспекты и ключи к преодолению этих трудностей описаны в Главе V. Таким образом, широкое внедрение предложенных хирургических приемов наметило значимые позитивные сдвиги уже по ходу написания данной работы и, возможно, в будущем, этот фактор потеряет столь критическое значение.

6.1.4.5 Сплит-трансплантация или редуцированные графты

Эту категорию трансплантатов в зарубежной литературе часто объединяют термином технически модифицированные трупные трансплантаты печени. На сегодняшний день они играют решающую роль в преодолении дефицита донорских органов в педиатрии [244, 245, 68].

Использование технически модифицированных трупных трансплантатов печени у детей подразумевает выполнение более сложных вмешательств, включающих разделение паренхимы печени донора, формирование множественных сосудистых и билиарных реконструкций малого калибра и, нередко, дополнительную редукцию объёма для соответствия анатомическим особенностям маленького ребёнка [244]. Эти факторы и определяют характерный профиль осложнений, отличающийся от такового при трансплантации целой печени [245, 246].

В нашем исследовании использование сплит-трансплантата или редуцированных графтов оказалось хоть и достаточно умеренным, но клинически значимым фактором.

Если, в контексте современной техники микрохирургической сосудистой реконструкции так называемых технически модифицированных трансплантатов отсутствует повышенного риск сосудистых тромбозов, что во многом определяется опытом центра и качеством предоперационного планирования [247, 245], то с точки зрения билирных осложнений, сохраняется повышенный риск (желчные затеки и структуры). Особенно если сравнивать с трансплантацией целой печени [248, 246]. Основным источником затеков является раневая поверхность печени. Частота осложнений желчных путей при составляет от 7 до 24% [247].

Кроме этого, редукция или сплитирование печени далеко не всегда полностью нивелирует риски избыточного размера трансплантата. Несоответствие объема графта брюшной полости реципиента, нередко требует этапного закрытия брюшной стенки или дополнительной редукции графта [94, 249].

Сравнительный обзор результатов по данным актуальной литературы представлен в таблице 9.

Таблица 9 — Сравнение результатов педиатрических трансплантаций

Источник		Дизайн		Выживаемость пациентов		
Автор, год	Страна / период	N (тип исследования)	Типы трансплантатов	90 дней	1 год	3 года
Alexopoulos et al., 2017	США 2002–2014	2 123 (p. UNOS)	Целая (1 124) Родств. (340) Сплит/редуц. (659)	—	94 %	—
Baumann et al., 2022	Европа (ELTR) 2010–2017	5 061 (p. ELTR)	Сплит и родств.	—	91 %	88 %
Seda Neto et al., 2022	Бразилия 1995–2020	1 078 (одноц.)	Родственные (преим. ЛЛС)	—	94 %	88,9 %
Настоящее исследование Монахов А.Р., Готье С.В., 2026	Россия 2017–2024	837 (одноц.)	ЛЛС (504) ЛД (76) ПД (68) Целая (53)	92,9 %	91,2 %	90,0 %
Hong et al., 2020	Южная Корея (KONOS) 2000–2015	755 (p. KONOS)	Родств. (584) Сплит (86) Целая (85)	—	90,6 %	—
Lu et al., 2020	Китай 2014–2016	430 (одноц.)	Родственные (преим. ЛЛС)	92,5 %	91,6 %	91,4 %
Moosburner et al., 2022	Германия 1991–2021	212 (одноц.)	LDLT 25 % Трупное донорство 75 %	—	86 %	82 % (5 лет)
Wang et al., 2023	Китай 2018–2019	158 (одноц.)	Сплит (68) Целая (76) Редуц. (14)	—	93,0 %	—
Lee et al., 2022	Южная Корея 2000–2015	156 (одноц.)	Родств. (110) Сплит (28) Целая (18)	—	95 %	—
Yoon et al., 2022	Южная Корея 2005–2014	119 (одноц.)	Сплит ЛЛС (63) Родств. ЛЛС (56)	Сплит: 93 % Родств.: 97 %	Сплит: 92,1 % Родств.: 96,4 %	Сплит: 90,2 % Родств.: 94,6 %
Cherukuru et al., 2019	Индия 2009–2017	66 (одноц.)	Сплит (22) Родств. (44)	—	Сплит: 90,9 % Родств.: 88,6 %	—
Moussaoui et al., 2017	Швейцария 1999–2013	63 (одноц.)	Сплит (32) Целая (31)	—	Сплит: 94 % Целая: 97 %	—

Примечание. 13 публикаций · 2017–2024 · 9 стран · N ≥ 12 963 пациентов

Среди крупнейших регистровых исследований особого внимания заслуживает работа Baumann et al. (2022), основанная на данных Европейского регистра трансплантации печени (ELTR) и включающая 5 061 педиатрического реципиента: однолетняя и трёхлетняя выживаемость составили 91% и 88% соответственно [250]. В исследовании Alexopoulos et al. (2017), выполненном по данным регистра UNOS ($n = 2\,123$), сообщается о 94% выживаемости через 1 год при использовании различных типов трансплантатов — целой печени, родственных и сплит-графтов [251].

Среди одноцентровых серий наивысшие показатели зафиксированы в корейском исследовании Lee et al. (2022): однолетняя выживаемость достигла 95% ($n = 156$) [235]. Сходные результаты представлены Moussaoui et al. (2017) из Швейцарии, где при трансплантации целой печени годовичная выживаемость составила 97% ($n = 63$) [246]. Сопоставимые с данными настоящего исследования значения продемонстрированы в работах Lu et al. (2020, Китай) — 91,6% и 91,4% через 1 и 3 года ($n = 430$) [245], а также Seda Neto et al. (2022, Бразилия) — 94% и 88–90% ($n = 1\,078$) [242].

Примечательно, что по данным Yoon et al. (2022) трёхлетняя выживаемость была выше при родственной трансплантации левого латерального сектора (94,6%) по сравнению со сплит-графтами (90,2%) [252]. В представленной серии, где доминировали родственные трансплантации, суммарная трёхлетняя выживаемость составила 90,0%.

В целом результаты настоящего исследования подтверждают устойчиво высокие показатели выживаемости на всех временных интервалах, соответствующие международным стандартам и сопоставимые с лучшими результатами ведущих мировых центров трансплантации печени.

В разработанной модели использование сплит- или редуцированного графта от посмертного донора ассоциировано с умеренным увеличением риска (ОШ = 5,63; 95 % ДИ 1,12–30,55; вес в шкале — 0,9 балла). Полученный результат в соответствии с международной литературой следует трактовать в кумулятивном клиническом контексте — длительное ожидание, острую декомпенсацию, отсутствие альтернативного донорского ресурса. В нашей выборке при отсутствии иных неблагоприятных факторов 90-дневная выживаемость в подгруппе сплит-графтов сохраняется на уровне 94,6 %, что подтверждает тезис о возможности безопасного применения данной технологии в тщательно отобранных клинических ситуациях и совпадает с выводами регистровых работ европейских и азиатских центров [250, 252].

6.1.4.6 PELD/MELD > 23

Высокие значения PELD/MELD ассоциированы с более высоким риском ранней дисфункции и потери трансплантата согласно большому количеству исследований [253, 235, 241, 237, 254, 255, 256]. Первоначальное предназначение этих систем заключалось в определении приоритета распределения органов, однако многие исследователи начали изучать их потенциал для прогнозирования посттрансплантационных исходов. Эта фундаментальная концептуальная разница объясняет противоречивые результаты, полученные в различных исследованиях при попытке применения PELD или MELD для посттрансплантационного прогнозирования [245].

Важно отметить, что дети в возрасте от 12 лет могут оцениваться по шкале MELD, что создает определенную методологическую неоднородность в различных исследованиях [75].

Европейское многоцентровое исследование, проведенное с участием четырех педиатрических центров трансплантации, продемонстрировало ограниченную

прогностическую способность PELD в предсказании ранних посттрансплантационных исходов [257]. В то же время крупное китайское исследование, анализировавшее 430 педиатрических трансплантаций от прижизненных доноров, обнаружило, что PELD действительно являлся независимым прогностическим фактором 180-дневной смертности после трансплантации [245]. В этой когорте медиана PELD составляла 19 (интерквартильный размах 12-24), и более высокие значения PELD были ассоциированы с более высокой смертностью. В многофакторном анализе каждое увеличение балла PELD на единицу было связано с увеличением риска смерти (скорректированное отношение рисков 1.04, 95% доверительный интервал 1.01-1.07, $p=0.010$) [245].

В исследовании техасской группы, также посвященной моделированию риск-модели в педиатрической практике был дискретно определен порог на уровне PELD 25 баллов, который являлся негативным предиктором [258].

Пороги, определяемые как фактор риска, в значительной степени разнятся от исследования к исследованию. В большинстве работ по данной тематике пороги определялись дискретно, то есть с определенным заданным шагом в баллах и затем анализировались статистические закономерности, например, для значения баллов «0–10», «11–20», «21–30» и т.д. В исследовании SOFT одним из параметров был 75-й перцентиль баллов [166]. В нашей работе мы также анализировали различные вариации параметрической интерпретации числового показателя, 25-й и 75-й перцентиль, дискретные значения и т.д. Однако отличительной особенностью исследования стал поиск статистически обусловленного порога, который был найден с использованием современного статистического инструмента, называемого broken-line regression model (см Главу 2), который показал точку «перегиба» графика на уровне 23 балла (см. Глава 3, рисунок 9). Полученный в настоящем исследовании порог PELD/MELD > 23 следует рассматривать не как изолированное числовое значение, а как отражение качественно иного клинического состояния пациента.

Современные шкалы PELD/MELD остаются основой стратификации риска у детей, однако их точность ограничена, особенно при тяжёлой печёночной недостаточности и у пациентов с выраженной нутритивной недостаточностью [235, 241, 75, 8]. Большинство исследователей считают, что PELD и MELD у детей и подростков имеют умеренное прогностическое значение, если рассматривать их отдельно от других факторов. В нашей работе также было обнаружено, что эти модели уступают разработанной шкале при прямом сравнении. Тем не менее, высокое значение PELD, особенно при пороге 19-25 баллов, в зависимости от исследования, может быть наиболее точной интерпретацией выявленных закономерностей.

В рамках разработанной модели высокий PELD/MELD усиливает вклад других предикторов, однако не доминирует над ними. Это подчёркивает мультифакторную природу риска в педиатрической трансплантации печени и объясняет, почему у части пациентов с $PELD/MELD > 23$ при отсутствии дополнительных неблагоприятных факторов удаётся достичь удовлетворительных результатов.

Следует заключить, что все факторы, оказавшиеся значимым в нашем исследовании, сами по себе в той или иной степени являются независимым предикторами по данным больших актуальных исследований. Строгий и методичный отбор ключевых предикторов, проведенный в данном исследовании полностью соответствует современному взгляду на прогностические факторы и управление рисками при трансплантации печени у детей. Другими словами, среди предикторов, ставших компонентами предложенной шкалы, отсутствуют бессознательные или статистически случайные параметры. Более того, даже контрастные точки зрения в отношении каждого из этих факторов в современной литературе практически отсутствуют.

6.2 Клиническое применение модели и прототип алгоритма принятия решений

Разработка прогностической модели продиктована необходимостью создания универсального и валидированного инструмента, способного комплексно отражать тяжесть состояния ребенка перед операцией и прогнозировать ранние послеоперационные исходы. В отличие от шкал PELD и MELD, предназначенных для приоритизации пациентов в листе ожидания, ПАЛИТРА сфокусирована на оценке периоперационного риска, что делает ее новым важным инструментом поддержки принятия клинических решений.

Клиническая ценность модели заключается в способности стратифицировать пациентов на группы с различающейся ожидаемой выживаемостью. Такая стратификация позволяет не только количественно оценить риск неблагоприятного исхода, но и использовать полученную информацию для персонализации тактики хирургического и раннего послеоперационного ведения реципиента. Таким образом, модель может рассматриваться как инструмент перехода от интуитивной оценки риска к стандартизированному, воспроизводимому и клинически интерпретируемому подходу.

6.2.1 Выбор донора и типа трансплантата

Одной из ключевых областей клинического применения модели является объективизация риска при выборе между различными вариантами донорских органов и типов трансплантата.

Использование сплит-трансплантации и редуцированных графтов от посмертных доноров в рамках модели ПАЛИТРА ассоциировано с умеренным увеличением суммарного риска (балл 0,8 – 1,6). При этом модель позволяет количественно оценить, является ли данный дополнительный риск допустимым для

конкретного реципиента с учётом совокупности других неблагоприятных факторов. В клинических ситуациях, когда фрагментарный трансплантат сочетается с высокими значениями ПАЛИТРА по другим параметрам — такими как ретрансплантация или выраженная клиническая нестабильность, — суммарный балл может превышать порог безопасного прогноза. В таких случаях модель указывает на необходимость либо поиска альтернативного донорского ресурса (целой печени или трансплантации от живого донора), либо применения технологий, частично компенсирующих исходный риск — например, гипотермической оксигенированной перфузии.

В противоположность этому, применение трансплантата от живого родственного донора в унивариантном анализе ассоциировалось с уменьшением вероятности неблагоприятного исхода на 44 %. У пациентов, которые уже набрали высокий балл по нашей шкале за счёт других параметров, такой эффект особенно значим клинически. В этой группе родственное донорство становится способом снизить суммарный риск и сделать исход трансплантации более предсказуемым.

В сложных случаях — например, при ретрансплантации у ребёнка школьного возраста или подростка с относительно небольшой массой тела 35–40 кг — предпочтение может быть отдано целому трансплантату, а не редуцированному. Компартмент-синдром в таких случаях также может быть профилактирован отсроченным закрытием брюшной полости с применением вакуум-ассистированных раневых систем.

Таким образом, совокупный подход, реализованный в модели ПАЛИТРА, позволяет рассматривать выбор донора и типа трансплантата не как изолированное техническое решение, а как элемент интегрального профиля периоперационного риска конкретного ребёнка. Впервые «дополнительный риск трансплантата» — связанный с использованием сплит- или редуцированных графтов, а также с источником донорского органа — переводится в количественно измеримую

величину, соотносимую с индивидуальными характеристиками реципиента. Это формирует основу для баланса между доступностью донорского ресурса и прогнозируемой безопасностью.

6.2.2 Стратификация риска

Пороговые значения для стратификации риска в модели ПАЛИТРА были выбраны не изолированно, а с опорой на клинически различимые уровни ожидаемой ранней и отдаленной выживаемости. Для определения границ между группами риска был применен метод сегментированной регрессии, позволивший выявить «точку перегиба» на кривой зависимости вероятности неблагоприятного исхода от суммарного балла ПАЛИТРА. Математически обоснованный порог был зафиксирован на уровне 0,8 балла, после чего континуум значений индекса был разделен на клинически интерпретируемые категории.

На основании приложенных порогов была сформирована трехступенчатая шкала стратификации. К группе низкого риска отнесены пациенты с баллом менее 0,8. Группа умеренного риска включает пациентов с баллом $0,8 \leq \text{балл} \leq 1,6$, как правило, за счёт предикторов умеренной силы (например, вес реципиента ≤ 6 кг или высокий PELD/MELD). Группа высокого риска определяется значением балла выше 1,6 и объединяет наиболее сложных пациентов. Это либо один мощный фактор (ретрансплантация, острая печёночная недостаточность, статус ОРИТ), либо комбинация нескольких менее весомых предикторов. На обучающей выборке 90-дневная выживаемость снижалась монотонно по мере перехода от низкого риска к высокому. В группе низкого риска она составила 96,0 %, в группе умеренного риска — 89,0 %, в группе высокого риска — 61,7 %. Разница статистически достоверна, и она подтверждает корректность выделения так называемой «красной зоны». Практический смысл такой стратификации в том, что каждая группа требует своей

тактики периоперационного и раннего послеоперационного ведения. У пациентов низкого риска 90-дневная выживаемость около 96–97 %, мощных предикторов нет, и течение, как правило, предсказуемо благоприятное. Для них оправдана стратегия ускоренного послеоперационного ведения (так называемый *fast track*): ранняя активизация в течение 6–8 часов и сокращение пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии до 12–24 часов — при стабильных показателях гемодинамики и газообмена. Такой подход позволяет рационально использовать ресурсы ОРИТ без потери прогноза у наиболее благоприятной когорты. Пациенты высокого риска, наоборот, требуют максимальной концентрации ресурсов трансплантационного центра — и во время операции, и в раннем послеоперационном периоде. С учётом 90-дневной выживаемости 73–79 % и снижения показателя примерно до 75 % к пятилетнему сроку наблюдения эту группу следует считать приоритетной для усиленного мониторинга и персонализированной тактики ведения.

Практическая ценность данной стратификации заключается в возможности дифференцировать тактику периоперационного и раннего послеоперационного ведения. Пациенты группы низкого риска, демонстрирующие 90-дневную выживаемость около 96–97% и отсутствие мощных предикторов, характеризуются предсказуемо благоприятным течением. Для этой категории оправдана стратегия ускоренного послеоперационного ведения (*fast track*): ранняя активизация (в течение 6-8 часов) и сокращение длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии до менее 12–24 часов при стабильных показателях гемодинамики и газообмена. Такой подход позволяет рационально использовать ресурсы отделения интенсивной терапии без ухудшения прогноза у наиболее благоприятной когорты пациентов.

Пациенты высокого риска, напротив, требуют концентрации максимальных ресурсов трансплантационного центра как на этапе операции, так и в раннем послеоперационном периоде. Учитывая 90-дневную выживаемость на уровне 73–79% и снижение показателя до приблизительно 75% к пятилетнему сроку наблюдения, эта группа должна рассматриваться как приоритетная для усиленного мониторинга и индивидуализации лечебной тактики. Это может включать более длительное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, расширенный инвазивный мониторинг, более частые лабораторные и инструментальные исследования функции трансплантата, а также применение специализированных хирургических решений (например, вакуум-ассистированной лапаростомии при выраженном отеке и высоком внутрибрюшном давлении у детей с низкой массой тела). Для группы умеренного риска целесообразен промежуточный подход: стандартные протоколы интенсивной терапии с акцентом на мониторинг осложнений, риск которых повышен исходно, при сохранении возможности ускоренного маршрута ведения при благоприятной клинической динамике.

Так же и результаты в группе высокого риска нужно оценивать с учётом ожидаемых значений: 79 % для 90-дневной выживаемости и около 75 % для 5-летней. Если центр устойчиво превышает эти ориентиры, это будет свидетельствовать о высокой эффективности мультидисциплинарной команды. Если же есть значимое отставание, то это явный сигнал к пересмотру периоперационной стратегии. Итак, наша шкала переводит непрерывный риск в три клинически осмысленные траектории. У каждой из них свой профиль ожидаемой выживаемости и своя потребность в ресурсах. В раннем периоде группы низкого и умеренного риска сближаются, но долгосрочный градиент выживаемости сохраняется, а в зоне высокого риска идёт борьба за каждый исход. Это означает, что модель отражает не только вероятность ближайших событий, но и кумулятивный эффект неблагоприятных предикторов во времени.

Таким образом, стратификация по ПАЛИТРА переводит непрерывный риск в три клинически осмысленные траектории, каждая из которых характеризуется собственным профилем ожидаемой выживаемости и потребности в ресурсах. Сближение низкого и умеренного риска в раннем периоде при сохранении долгосрочного градиента выживаемости и устойчиво неблагоприятных исходов в «красной зоне» высокого риска указывает на то, что модель отражает не только вероятность ближайших событий, но и кумулятивный эффект неблагоприятных предикторов во времени. Это позволяет рассматривать ПАЛИТРА одновременно как инструмент индивидуализации послеоперационного ведения и как количественную основу для оценки эффективности трансплантационных программ, где расхождение между ожидаемыми и фактическими исходами приобретает ключевое значение.

6.2.3 Алгоритм принятия решений

Разработанная прогностическая модель трансформируется в клинически применимый алгоритм, интегрирующий количественную оценку риска с конкретными тактическими решениями на трёх ключевых этапах: (1) выбор донорского ресурса и типа трансплантата, (2) модификация хирургической стратегии, (3) периоперационное ведение.

После принятия решения о показаниях к трансплантации проводится количественная оценка риска путём суммирования баллов по шести предикторам (таблица 10).

Таблица 10 — Предикторы и веса модели ПАЛИТРА

Предиктор	Балл	Клиническая интерпретация
Ретрансплантация печени	+2,3	Технически и иммунологически наиболее сложная категория; ассоциирована с двукратным риском 90-дневной летальности
Крайне тяжёлое состояние ОРИТ на момент ТП	+1,3	Полиорганная недостаточность, ИВЛ, ВВ-ЭКМО — фактор острой декомпенсации
Острая печёночная недостаточность (ОПН)	+1,4	Фульминантные формы (вирусные, токсические, метаболические); требует экстренной ТП
Масса тела реципиента $\leq$ 6 кг	+0,7	Высокий GRWR, риск синдрома large-for-size, сосудистых осложнений
Сплит-трансплантация или редуцированный графт	+0,9	Технические особенности уменьшения объёма и реконструкции сосудов
PELD / MELD $>$ 23	+0,7	Объективный маркер тяжести цирроза

В зависимости от полученного значения пациенты распределяются на три прогностические категории (рисунок 44):

- низкий риск (предикторы отсутствуют либо один умеренный предиктор; балл = 0 – 0,8),
- умеренный риск (суммарный балл 0,8 – 1,6),
- высокий риск ($>$ 1,6)

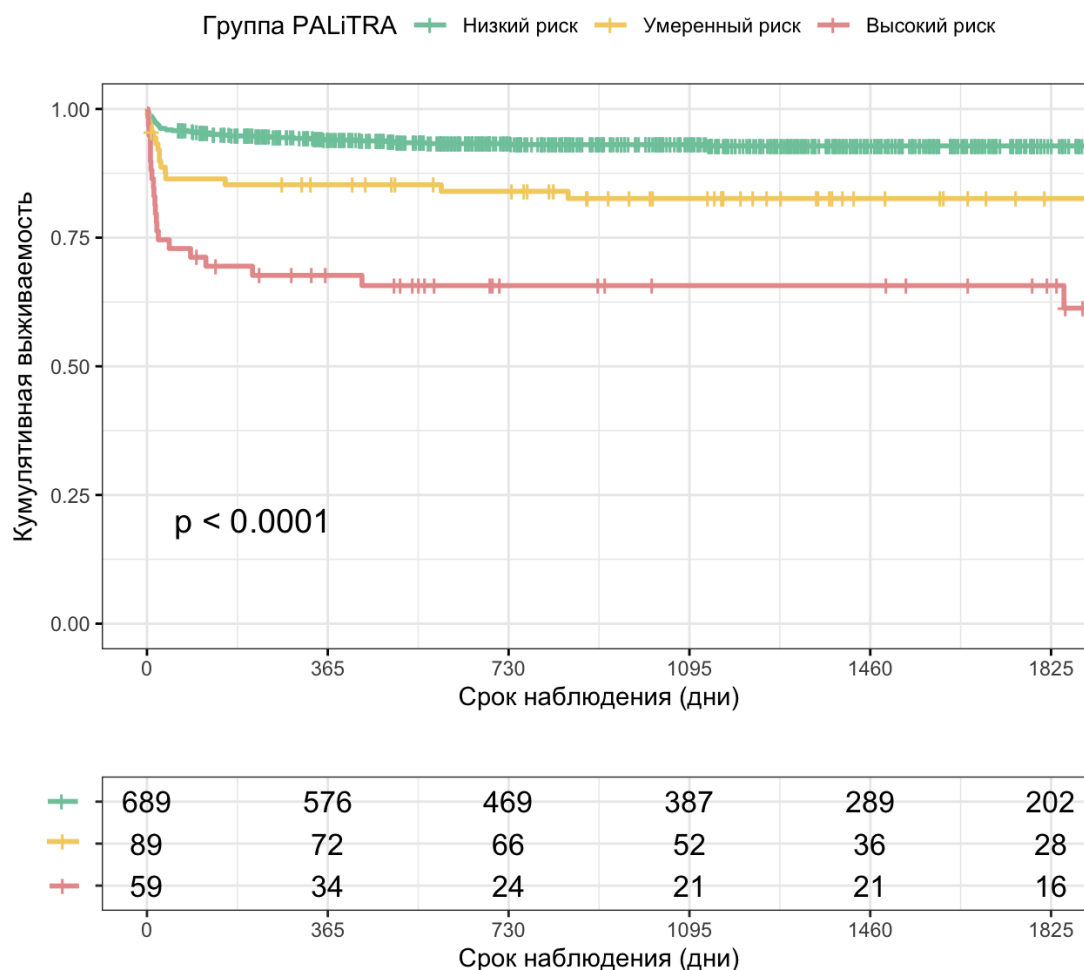


Рисунок 44 — График Каплан-Майер: кумулятивная 1,3 и 5-летняя выживаемость пациентов в объединённой выборке в соответствии с риском по ПАЛИТРА

Группа низкого риска ($n = 689$; 82,3 %) демонстрирует стабильно высокие показатели на всём периоде наблюдения: 1-летняя выживаемость — 94,0 % (95 % ДИ 92,2–95,8), 3-летняя — 93,1 % (91,1–95,0), 5-летняя — 92,8 % (90,8–94,8); кривая после первых 3–4 месяцев выходит на плато. В группе умеренного риска ($n = 89$; 10,6 %) основные потери приходятся на первый год: 1-летняя выживаемость — 85,3 % (78,2–93,0), с последующей стабилизацией к 3 и 5 годам на уровне 82,6 % (74,9–91,0). Кривая стабильно располагается ниже кривой низкого риска на всём промежутке. В группе высокого риска ($n = 59$; 7,0 %) выживаемость снижается резко

и преимущественно в первые 90 послеоперационных суток: 1-летняя — 67,7 % (56,7–80,8), 3-летняя — 65,7 % (54,5–79,1), 5-летняя — 65,7 % (54,5–79,1); после года кривая практически выходит на плато, отражая редкость поздних потерь. Различия между группами высоко статистически значимы (общий лог-ранг $\chi^2 = 67,1$; $p < 0,0001$). Все попарные сравнения (поправка Бонферрони) подтверждают разделение групп: низкий / умеренный $p = 0,00027$, низкий / высокий $p = 2 \times 10^{-15}$, умеренный / высокий $p = 0,037$. Значит, наша шкала даёт значимое расслоение долгосрочной выживаемости с тремя различимыми уровнями риска. Это подтверждает её прогностическую состоятельность за пределами 90-дневного горизонта.

Кроме этого, данная стратификация определяет и допустимый диапазон хирургических и организационных решений (рисунок 45).

Пациентам с низким риском соответствует наиболее широкий коридор допустимых решений. Допустимы все основные типы трансплантата: фрагмент печени прижизненного или посмертного донора (в том числе split-трансплантация), целая печень, а также редуцированный графт.

Периоперационное ведение строится на стандартном мониторинге, ранней активизации и ограничении длительности пребывания в отделении реанимации (менее 24 часов) в рамках стандартного протокола. Ожидаемая 90-дневная выживаемость в этой группе составляет $\geq 96\%$, что обосновывает менее агрессивную тактику при сохранении необходимого клинического контроля.

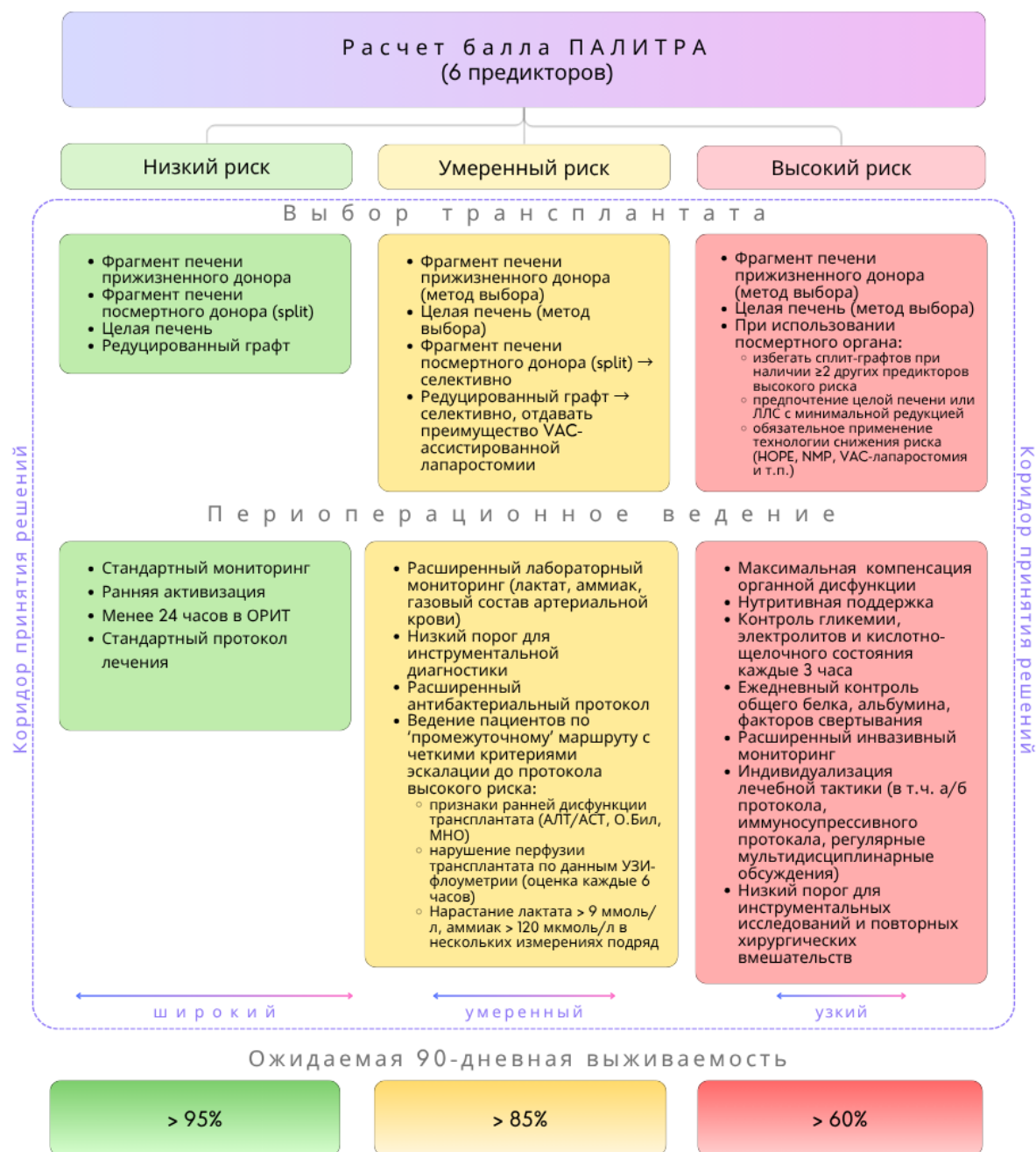


Рисунок 45 — Алгоритм принятия решений на основании стратификации риска по шкале ПАЛИТРА

Группа умеренного риска характеризуется сужением коридора решений и повышенными требованиями к качеству периоперационного контроля. В отношении выбора трансплантата остаются доступными фрагмент печени приживленного донора и целая печень как метод выбора, а также фрагмент печени посмертного

донора по типу split, однако использование редуцированных графтов в этой когорте рекомендуется селективно, при этом предпочтительно использование техник направленных на профилактику возможных осложнений, в частности VAC-ассистированной лапаростомии. Периоперационное ведение включает расширенный лабораторный мониторинг (в том числе оценку лактата, аммиака, газового состава артериальной крови), низкий порог для использования инструментальной диагностики и расширенный антибактериальный протокол. Ведение осуществляется по «промежуточному» маршруту с возможностью раннего перехода на протокол высокой интенсивности при появлении признаков ранней дисфункции графта (динамика трансаминаз, МНО, билирубина), нарушений перфузии по данным УЗ-флоуметрии (контроль не реже каждые 3–4 часов), метаболических нарушений, гипераммониемии или снижения диуреза менее 0,5 мл/кг/ч на протяжении 6 часов и более.

Ожидаемая 90-дневная выживаемость в этой группе превышает 85%, отражая баланс между умеренно повышенным риском и усиленной интенсивностью наблюдения.

Периоперационный этап в этой группе включает максимальную компенсацию органной дисфункции, усиленную нутритивную поддержку, строгий контроль гликемии. Расширенный мониторинг гемодинамики и кислотно-основного состояния проводится не реже чем каждые 3 часа. Обязательны индивидуализация антибактериальной терапии, протоколы агрессивного инфузионно-инотропного ведения, регулярная мультидисциплинарная переоценка состояния. Порог для ранних и повторных хирургических вмешательств должен быть низким — при малейших признаках несостоятельности графта или осложнений. Ориентировочная 90-дневная выживаемость в этой категории превышает 60 %. Это соответствует высокой тяжести исходного состояния и отражает предел возможностей современной интенсивной терапии и хирургической коррекции. Так реализуется

принцип персонализированного подхода в педиатрической трансплантации печени: необоснованный риск минимизируется, но сохраняется достаточная гибкость для клинического суждения и адаптации тактики в каждой конкретной ситуации. Другими словами, наш алгоритм формирует структурированный «коридор принятия решений», в котором расчёт индивидуального риска переходит в конкретные тактические шаги по выбору трансплантата и интенсивности периоперационного ведения.

Это позволяет реализовать принцип персонализированного подхода в педиатрической трансплантации печени, минимизировать необоснованный риск при сохранении достаточной гибкости для клинического суждения и адаптации тактики к конкретной клинической ситуации.

Таким образом, алгоритм ПАЛИТРА формирует структурированный «коридор принятия решений», в котором расчёт индивидуального риска трансформируется в конкретные тактические шаги по выбору трансплантата и уровню интенсивности периоперационного ведения. ПАЛИТРА определяет границы клинически допустимых решений, не подменяя экспертное мнение трансплантационной команды, а структурируя его в рамках валидированного прогностического инструмента.

6.3 Перспективы и дальнейшие направления исследований риск-моделей в педиатрической трансплантации

Развитие риск-моделей в педиатрической трансплантации печени находится на этапе активного роста, но пока далеко от интеграции в рутинное клиническое принятие решений на всех этапах маршрута пациента. Современные работы демонстрируют высокие значения дискриминации отдельных моделей для рисков ранней недостаточности трансплантата, длительности пребывания в ОИТ и

выживаемости, однако остаются нерешёнными вопросы их внешней валидации, калибровки и оценки клинической полезности. Разработка и валидация модели ПАЛИТРА представляет собой значительный шаг в эволюции прогностических инструментов для педиатрической трансплантации печени, обеспечивая объективную предоперационную стратификацию 90-дневной выживаемости с высокой дискриминационной способностью (AUC ROC 0,735–0,736). Однако, как и другие модели (PELD/MELD, SOFT, ASPELT), ПАЛИТРА сталкивается с вызовами, такими как ограниченная обобщаемость, статический характер оценки и фокус на краткосрочных исходах.

6.3.1 Внешняя валидация и обобщаемость модели ПАЛИТРА

Проведённая валидация модели ПАЛИТРА включала несколько независимых методологических подходов: внешнюю временную валидацию на когорте из 136 педиатрических пациентов, оперированных после завершения разработки модели, а также кросс-валидацию, бутстрэп-анализ, оценку калибровки и анализ кривой принятия решений. Совокупность этих методов позволила подтвердить стабильность дискриминационной способности модели: AUC во внешней выборке достиг 0,736, практически идентичного значению обучающей когорты (0,735); по результатам бутстрэп-анализа (1000 итераций) средний AUC равен 0,734 (95% ДИ 0,662–0,803). Итоговый интегральный показатель классификационной точности (F1). Вместе с тем следует подчеркнуть принципиальное ограничение выполненной валидации: несмотря на временной разрыв между обучающей и валидирующей выборками, обе когорты сформированы в одном учреждении, в рамках единой хирургической практики, с единым протоколом периоперационного ведения и со сходной структурой донорского пула. Внешняя временная валидация, при всей её методологической строгости по сравнению с простой внутренней проверкой, не

является эквивалентом географической или многоцентровой валидации. Именно одноцентровой характер модели определяет главный вектор дальнейших исследований — оценку её обобщаемости, то есть способности сохранять прогностическую силу при применении в иных клинических контекстах. Ключевым источником неопределённости при переносе модели в другие центры является так называемый эффект центра — систематические различия в исходах, обусловленные не характеристиками пациентов, а особенностями учреждения: хирургическим опытом команды, объёмом программы трансплантации, соотношением операций от живых и посмертных доноров, долей сплит-трансплантаций в структуре вмешательств, а также пороговыми критериями принятия решений о включении в список. В крупных международных регистрах, таких как реестр Европейского общества трансплантации печени или многоцентровые базы данных консорциумов педиатрической трансплантации, различия в 90-дневной летальности между центрами достигают 10–15 процентных пунктов даже после стандартизации по тяжести состояния реципиентов.

Таким образом, следующим закономерным шагом в развитии нашей модели является её внешняя многоцентровая валидация как необходимое условие перехода от инструмента одного учреждения к прогностической шкале, применимой в широкой клинической практике педиатрической трансплантации печени.

6.3.2 Переход от статической к динамической многофазной стратификации риска

Модель ПАЛИТРА, как и большинство существующих прогностических инструментов в медицине, представляет собой статическую оценку: расчёт риска выполняется однократно, на основании предоперационных характеристик пациента, и не пересматривается по мере накопления новых клинических данных. Подобный

подход обладает очевидными практическими преимуществами — он прост в применении, не требует ожидания результатов операции и позволяет стратифицировать пациентов ещё на этапе подготовки к вмешательству. Вместе с тем предоперационная оценка по определению не может учитывать события, принципиально меняющие прогноз: ход операции (длительность, кровопотеря и т.д.), динамику лабораторных показателей в послеоперационном периоде, развитие инфекции и др. При поэтапном включении данных — сначала предоперационных, затем интраоперационных, затем ранних послеоперационных — дискриминационная способность модели будет неуклонно возрастать, поскольку каждый период лечения несет самостоятельную прогностическую информацию, не редуцируемую к предшествующим уровням. Другими словами, перспективным направлением развития прогностических инструментов в педиатрической трансплантации является создание многофазных систем стратификации, в которых предоперационная модель служит отправной точкой — базовым уровнем риска, — а последующие уровни формируются за счёт последовательного включения новых данных. Так, ранняя дисфункция трансплантата, выявляемая по общепринятым диагностическим критериям, занимает центральное место в иерархии послеоперационных предикторов: при её развитии риск потери трансплантата возрастает в десятки раз по сравнению с пациентами без признаков нарушения начальной функции пересаженного органа.

В дальнейшем, шкалу ПАЛИТРА можно рассматривать как отправную точку перспективной многофазной системы стратификации риска в педиатрической трансплантации печени. Её дальнейшее развитие в направлении последовательного включения интраоперационных и ранних послеоперационных данных позволит существенно повысить точность индивидуального прогноза и создать формализованную основу для динамической коррекции тактики ведения пациентов на всём протяжении периоперационного периода.

6.3.3 Расширение горизонта прогнозирования и спектра оцениваемых исходов

Модель ПАЛИТРА, как и большинство существующих прогностических инструментов в педиатрической трансплантологии, сфокусирована на прогнозировании бинарного исхода в чётко ограниченный временной период — 90-дневной выживаемости после операции. Выбор этой конечной точки методологически обоснован: она достаточно близка по времени, чтобы на неё влияли периоперационные предикторы, и достаточно отдалена, чтобы отражать не только непосредственный хирургический результат, но и устойчивость функции трансплантата.

Между тем педиатрическая трансплантация печени принципиально отличается от взрослой не только техническими нюансами, но и масштабом жизненной перспективы реципиента. Ребёнок, перенёсший трансплантацию в раннем возрасте, при благоприятном исходе, живет с пересаженным органом многие десятилетия, и качество этой жизни является конечной целью лечения. Это обстоятельство требует принципиального расширения горизонта прогнозирования и спектра оцениваемых исходов в будущих риск-моделях. Это может быть достигнуто путем перехода к составным конечным точкам, более полно отражающим тяжесть неблагоприятного раннего течения. Так, например, изолированная выживаемость в 90-дневный период не учитывает пациентов, выживших ценой ретрансплантации, длительной зависимости от ИВЛ и пролонгированного пребывания в отделении реанимации. Включение этих событий в составную конечную точку позволит строить модели, прогнозирующие не только факт смерти, но и вероятность тяжёлого осложнённого течения послеоперационного периода — что принципиально важно как для планирования ресурсов интенсивной терапии, так и для информирования семьи о реалистичных ожиданиях. Развитие хирургических и инфекционных осложнений

также потенциально может повлиять на последующее качество жизни пациента [259].

Отдельного внимания заслуживает прогнозирование хронических соматических осложнений иммуносупрессивной терапии — нефропатии, метаболического синдрома и лимфопролиферативных заболеваний. Применительно к педиатрическим реципиентам перспективным ранним предиктором исходов может служить уровень гормона роста в раннем послеоперационном периоде [260]. Эти состояния формируются постепенно, на протяжении многих лет после операции, и в этом отношении было бы исключительно ценно выявить ранние предикторы уже в периоперационном периоде. Моделирование риска осложнений откроет возможность для коррекции режима лечения до манифестации клинически значимых нарушений. Однако очевидно что такие статистически трудно выявляемые многофакторные закономерности могут быть подтверждены лишь с накоплением больших регистровых данных.

6.3.4 Мультимодальные данные, методы машинного обучения и интерпретируемость моделей

Традиционные прогностические модели в педиатрической трансплантации печени, опираются преимущественно на клинико-лабораторные показатели и характеристики пары «донор — реципиент». Такой подход методологически обоснован: он обеспечивает доступность предикторов в рутинной практике, прозрачность расчёта и воспроизводимость результатов.

Однако, по мере развития молекулярных и цифровых технологий становятся доступными принципиально новые классы предикторов. К примеру, так называемые,

транскриптомные сигнатуры ² способны выявлять иммунную активацию до клинической манифестации отторжения — как у взрослых [261], так и у детей. Причем с помощью методов машинного обучения удалось выявить группы взаимосвязанных генов (иммунные сети), которые позволяют идентифицировать детей с повышенным риском отторжения ещё до трансплантации [262]. Уже сейчас достаточно изучены протеомные профили ³ мононуклеаров периферической крови, которые позволяют дифференцировать отторжение от других типов дисфункции трансплантата [261].

Другие перспективные данные могут быть получены путем изучения микробиома. Дисбиоз кишечника ассоциирован с инфекционными осложнениями и дисфункцией трансплантата печени [263], а у детей с атрезией желчевыводящих путей персистирующие нарушения микробиоты могут вносить вклад в фиброгенез трансплантата [264]. Цифровая патоморфология трансплантата также выходит на уровень предиктивных инструментов: модели глубокого обучения, тренированные на анализе цифровых фотографий биоптатов, способны на высочайшем уровне дифференцировать различные типы патологических изменений в трансплантате [265].

Интереснейшим направлением является фармакогенетика иммуносупрессии. Полиморфизмы генов CYP3A5 и CYP3A4 — ключевых ферментов метаболизма такролимуса — определяют индивидуальную экспозицию ингибиторов кальциневрина и, следовательно, риск получения субтерапевтической иммуносупрессии или, напротив, токсичности. В трансплантации печени значение имеет генотип не только реципиента, но и донора: пересаженная печень содержит

² характерные паттерны экспрессии генов (мРНК), которые отражают определённое биологическое состояние, заболевание или ответ на воздействие

³ совокупность количественных и качественных характеристик экспрессируемых белков, отражающая функциональное состояние клетки или организма

ферменты донора, и именно экспрессорный генотип CYP3A5 донора ассоциирован со значимым снижением концентраций такролимуса и повышением дозовых требований в раннем послеоперационном периоде [266]. Полиморфизмы транспортного белка ABCB1 (Р-гликопротеина) также вносят вклад в метаболизм иммуносупрессантов, влияя на способность поддерживать целевую концентрацию препарата [267]. Интеграция фармакогенетических данных с клиническими переменными и новыми лабораторными показателями позволит создать максимально полную картину происходящего с пациентом и сформировать принципиально новую методологическую основу, в том числе и в качестве надстройки для уже разработанных риск-моделей. В педиатрической трансплантации дополнительный интерес представляют полиморфизмы генов, регулирующих фиброгенез нативной печени, в частности TGFB1: носительство отдельных генотипов этого гена ассоциировано с выраженностью фиброза у детей-кандидатов на трансплантацию [268].

Параллельно в трансплантологии нарастает интерес к методам машинного обучения, в частности к тем, которые мы обсуждали в главе I, а именно градиентному бустингу, случайным лесам, нейронным сетям и т.д. [269, 270]. В сравнении с логистической регрессией эти алгоритмы способны моделировать нелинейные взаимодействия предикторов и обрабатывать высокоразмерные данные. Вместе с тем их применение в педиатрической трансплантологии сопряжено с характерными ограничениями: малые объёмы выборок, редкость событий и риск переобучения существенно снижают преимущества сложных алгоритмов перед хорошо откалиброванной регрессионной моделью.

Систематический обзор использования машинного обучения для прогнозирования исходов трансплантации печени показывает, что модели теряют эффективность при проверке в разных странах. Поэтому может быть целесообразным создание локальных моделей на основе национальных данных. [269].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Педиатрическая трансплантация печени прошла путь от первых, по существу экспериментальных, хирургических операций до признанного стандарта лечения терминальных заболеваний печени у детей. Очевидно, что сегодня сам факт выполнения таких вмешательств и их технический успех уже не могут служить конечной точкой эффективности трансплантационной программы. По мере роста числа вмешательств, усложнения профиля реципиентов и расширения донорского пула на первый план выходит иная задача — объективная и своевременная оценка индивидуального периоперационного риска, причем не ретроспективно, а проспективно, в тот момент, когда клинические решения ещё способны влиять на исход. Отсутствие специализированного методологически обоснованного инструмента для педиатрической популяции и определило концепцию настоящей работы.

Отправной точкой работы стало осмысление фундаментального несоответствия между целями существующих шкал оценки тяжести состояния и реальной клинической потребностью в прогнозировании посттрансплантационных исходов. Шкалы PELD и MELD, ставшие стандартом стратификации пациентов в листе ожидания, разрабатывались прежде всего для оценки риска летального исхода при консервативном ведении. Их структура отражает выраженность печёночной недостаточности как системного синдрома, однако не учитывает хирургические характеристики предстоящего вмешательства, качество и тип донорского органа, а также специфические физиологические уязвимости детского реципиента. Использование этих шкал в качестве инструментов периоперационного прогноза основано на предположении о сохранении их дискриминационной способности в иной клинической ситуации. Проведённый анализ показал несостоятельность такого предположения: прогностическая точность PELD/MELD лишь незначительно превышала уровень случайного распределения пациентов по группам риска.

Понимание этого ограничения определило логику первого этапа работы — разработку модели, изначально ориентированной на прогноз посттрансплантационного исхода. Анализ репрезентативной одноцентровой когорты охватил без малого семь лет наблюдения и включал детей всех возрастных категорий — от первых месяцев жизни до совершеннолетия. В качестве конечной точки была выбрана 90-дневная выживаемость реципиента. Этот горизонт прогнозирования методологически обоснован: именно в первые три месяца после операции в полной мере проявляется совокупное влияние предоперационных характеристик пациента, технических особенностей вмешательства, качества донорского органа и ресурсов интенсивной терапии.

Ранняя летальность отражает тот временной интервал, в котором клинические и хирургические решения сильнее всего влияют на исход. Применённый нами поэтапный аналитический подход — от однофакторного скрининга к многофакторному регрессионному анализу с последующей LASSO-регуляризацией — позволил не только идентифицировать статистически значимые предикторы, но и точно определить их вклад в прогноз. Полученные результаты мы перевели в клинически интерпретируемую балльную систему. Стоит отметить, что все шесть переменных, вошедших в окончательную модель, имеют убедительное патофизиологическое и клиническое обоснование. Ретрансплантация — фактор с наибольшим статистическим весом — отражает совокупное бремя повторного вмешательства: выраженный спаячный процесс, изменённую сосудистую анатомию и исходно более тяжёлое состояние пациента. Процедуры внутренней проверки (кросс-валидация и бутстрэп-анализ) дополнительно подтвердили стабильность характеристик модели. Показатели дискриминации сохранялись в узком воспроизводимом диапазоне. Калибровка модели также продемонстрировала высокий уровень соответствия.

Трёхуровневая стратификация риска — низкий, умеренный и высокий — была сформирована на основании сегментированной регрессии, позволившей определить

статистически обоснованную точку перегиба на кривой зависимости вероятности летального исхода от суммарного балла. Выделенные группы риска характеризуются принципиально различными профилями ожидаемой выживаемости как в раннем послеоперационном периоде, так и на более отдалённых сроках наблюдения. Тем самым стратификация приобретает не декларативное, а операционное значение: принадлежность пациента к определённой категории риска формирует основу для принятия конкретных клинических решений, касающихся предоперационной подготовки, хирургической тактики и интенсивного послеоперационного мониторинга. В то же время при разработке модели сознательно учитывалось ограничение, связанное с одноцентровым характером исследования. Очевидно, что на характеристики модели могут влиять особенности хирургической практики, структура донорского пула и организационные принципы интенсивной терапии конкретного учреждения. Данное обстоятельство предопределило необходимость последующего этапа — валидации.

Валидация прогностической модели является методологически ключевым этапом оценки ее состоятельности. В настоящем исследовании реализован строгий подход: сформирована независимая временная когорта пациентов, оперированных после завершения этапа разработки модели. Временное разделение обучающей и валидационной выборок обеспечило принципиальную независимость проверки и позволило оценить воспроизводимость прогностических характеристик модели в условиях, максимально приближенных к рутинной клинической работе.

Результаты внешней временной валидации показали, что прогностическая способность разработанной модели практически не снизилась при применении к независимой когорте пациентов. Данное наблюдение имеет принципиальное значение, поскольку свидетельствует о том, что модель отражает устойчивые клинические паттерны, а не является результатом статистической адаптации под особенности обучающего набора данных. Проведённые дополнительные проверки модели — кросс-валидация и бутстрэп-анализ — подтвердили ее стабильность: показатели

дискриминации сохранялись в узком воспроизводимом диапазоне. Калибровка модели также продемонстрировала высокий уровень соответствия между предсказанными вероятностями и фактической частотой событий. После бутстрэп-коррекции калибровочная кривая проходила вплотную к линии идеального соответствия во всём клинически значимом диапазоне вероятностей. Это говорит о минимальной выраженности систематических ошибок прогноза. Совокупность применённых методов проверки позволяет сделать вывод о том, что модель готова к практическому использованию. В то же время проведённая валидация остаётся одноцентровой — это и определяет центральное направление дальнейших исследований.

Функциональная состоятельность трансплантата опирается на четыре ключевых принципа: достаточный объём жизнеспособной паренхимы, адекватный приток крови по воротной вене и печёночной артерии, эффективный венозный отток и надёжная билиарная реконструкция. У детей все эти условия должны выполняться в значительно более жёстких анатомо-физиологических рамках. Гипоплазия воротной вены, характерная для большинства младенцев с билиарной атрезией, высокое соотношение массы трансплантата к массе тела реципиента и выраженная портальная гипертензия с риском гиперперфузии создают сложный комплекс гемодинамических и технических задач. Эти задачи требуют стандартизации хирургических решений.

Отдельное внимание в работе мы уделили реципиентам с крайне низкой массой тела, а именно с весом 6 и менее кг. У таких пациентов синдром «большого трансплантата» — это прямая угроза жизнеугрожающих осложнений. Внедрение протокола этапного закрытия брюшной полости с использованием вакуум-ассистированных систем сопровождалось улучшением клинических результатов в этой подгруппе. Сравнительный анализ трёх последовательных временных периодов продемонстрировал устойчивую тенденцию к повышению 90-дневной выживаемости. Однако при этом статистически значимых различий мы все же не получили из-за ограниченного объёма выборки. Это наблюдение клинически важно: оно говорит о том,

что часть факторов риска, учитываемых в модели, потенциально модифицируема — по мере совершенствования хирургической техники и организационных протоколов.

В педиатрической трансплантации печени техническая успешность вмешательства остаётся необходимым, но недостаточным условием благоприятного исхода. Функциональная состоятельность трансплантата определяется реализацией четырёх ключевых принципов: обеспечением достаточного объёма жизнеспособной паренхимы, адекватного притока крови по воротной вене и печёночной артерии, эффективного венозного оттока и надёжной билиарной реконструкции. У детей выполнение этих условий происходит в значительно более жёстких анатомо-физиологических рамках. Гипоплазия воротной вены, характерная для большинства младенцев с билиарной атрезией, высокое соотношение массы трансплантата к массе тела реципиента и выраженная портальная гипертензия с риском гиперперфузии формируют сложный комплекс гемодинамических и технических задач, требующих стандартизации хирургических решений.

Особое внимание в работе уделено реципиентам с крайне низкой массой тела, для которых риск развития синдрома «большого трансплантата» представляет непосредственную угрозу ранней потери органа и летального исхода. Внедрение протокола этапного закрытия брюшной полости с использованием вакуум-ассистированных систем сопровождалось наблюдаемым улучшением клинических результатов в данной подгруппе. Сравнительный анализ трёх последовательных временных периодов показал устойчивую тенденцию к повышению 90-дневной выживаемости, несмотря на отсутствие статистически значимых различий вследствие ограниченного объёма выборки. Данное наблюдение имеет важное клиническое значение, поскольку свидетельствует о потенциальной модифицируемости части факторов риска, учитываемых в модели, по мере совершенствования хирургической техники и организационных протоколов.

Сходная закономерность прослеживается и при анализе ретрансплантаций и сплит-трансплантатов. В нашей работе удалось развести два эффекта: влияние собственно хирургического фактора и влияние клинического контекста, в котором этот фактор реализуется. Высокий статистический вес ретрансплантации в нашей шкале объясняется не столько неизбежно неблагоприятным прогнозом, сколько тем, что у таких пациентов сходятся сразу несколько отягощающих условий — выраженный спаечный процесс, тяжёлое общее состояние и сложная сосудистая анатомия. Систематизированное описание хирургических подходов при повторных вмешательствах даёт основу для воспроизводимости результатов и объективной оценки эффективности применяемых техник.

Таким образом, выполненное исследование позволило системно переосмыслить роль прогностической стратификации в современной педиатрической трансплантации печени. Разработка и клиническая валидация модели продемонстрировали готовность к проспективному учёту факторов неблагоприятного исхода на этапе принятия ключевых лечебных решений. Полученные результаты подтверждают, что интеграция количественной оценки индивидуального риска с целенаправленной модификацией хирургической и периоперационной тактики способна повысить обоснованность клинических действий, улучшить воспроизводимость результатов и оптимизировать использование ресурсов. Тем самым предложенный подход формирует методологическую основу для более персонализированной, предсказуемой и клинически управляемой модели оказания помощи детям с терминальными заболеваниями печени, завершая логическую линию настоящей работы — от выявления проблемы к её практическому решению.

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 подходову 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, ауотрансфузию 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 (Pplat) более 18–20 см H₂O, пиковое давление (Ppeak) более 22–25 см H₂O, снижение дыхательного объёма более 10% при фиксированных настройках вентилятора, необходимость РЕЕР более 5–6 см H₂O 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 лапаростому 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, аутооттрансфузию 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/м^2 , 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 двуподрёберного 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 VAC-лапаростомы в случае признаков неубедительного гемостаза или высокого риска перфорации полых органов.

7. После реваскуляризации трансплантата рекомендуется в обязательном порядке выполнять интраоперационную доплерофлоуметрию и измерение объемного 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.

9. 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза;
АСТ – аспартатаминотрансфераза;
ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин;
ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода;
ВЧГ – внутричерепная гипертензия;
ВЧД – внутричерепное давление;
ГДА – гастродуоденальная артерия;
ДИ – доверительный интервал;
ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких;
КТ – компьютерная томография;
МКР – межквартильный размах;
МНО – международное нормализованное отношение;
МРТ – магнитно-резонансная томография;
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография;
НМГ – низкомолекулярный гепарин;
НМИЦ – Национальный медицинский исследовательский центр;
НМП – нормотермическая машинная перфузия;
НПВ – нижняя полая вена;
ОДХПН – острая декомпенсация хронической печёночной недостаточности;
ОИТ – отделение интенсивной терапии;
ОПА – общая печёночная артерия;
ОПН – острая печёночная недостаточность;
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;
ОШ – отношение шансов;
ПВВГДФ – продлённая вено-венозная гемодиализация;

ПНФТ – первично нефункционирующий трансплантат;

ПЭ – печёночная энцефалопатия;

РПД – расширенная правая доля (печени);

ТП – трансплантация печени;

ЦНС – центральная нервная система;

ABO – система групп крови по антигенам ABO;

AI – Artificial Intelligence (искусственный интеллект);

ASPELT – A Score for the Prediction of Early death after Liver Transplantation in pediatric patients (шкала прогноза ранней летальности после трансплантации печени у детей);

AUC – Area Under the Curve (площадь под кривой);

BAR – Balance of Risk score (шкала баланса рисков);

CHARMS – CHecklist for critical Appraisal and data extraction for systematic Reviews of prediction Modelling Studies (контрольный список для критической оценки исследований прогностических моделей);

CIT – Cold Ischemia Time (время холодовой ишемии);

CMV – Cytomegalovirus (цитомегаловирус);

СТР – Child–Turcotte–Pugh score (шкала Чайлда — Тюркотта — Пью);

CURB-65 – Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age ≥ 65 (шкала прогноза летальности при внебольничной пневмонии);

CYP3A5 – цитохром P450 3A5 — фермент метаболизма такролимуса;

DRI – Donor Risk Index (индекс риска донора);

EAD – Early Allograft Dysfunction (ранняя дисфункция трансплантата);

EASE – Early Allograft Failure Simplified Estimation (упрощённая оценка ранней недостаточности трансплантата);

ELTR – European Liver Transplant Registry (Европейский регистр трансплантации печени);

ET-DRI – Eurotransplant Donor Risk Index (индекс риска донора Eurotransplant);

FK506 – такролимус (исходное обозначение молекулы);

GRWR – Graft-to-Recipient Weight Ratio (соотношение массы трансплантата к массе реципиента);

HBV – Hepatitis B Virus (вирус гепатита В);

HCV – Hepatitis C Virus (вирус гепатита С);

HR – Hazard Ratio (отношение рисков);

ID2EAL – Index of Donor and Recipient parameters Estimating Allograft Loss (индекс параметров донора и реципиента для оценки потери трансплантата);

ILTS – International Liver Transplantation Society (Международное общество трансплантации печени);

KONOS – Korean Network for Organ Sharing (Корейская сеть распределения органов);

L-GrAFT – Liver Graft Assessment Following Transplantation (шкала оценки трансплантата печени после трансплантации);

LASSO – Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (метод регуляризованной регрессии);

MEAF – Model for Early Allograft Function (модель ранней функции трансплантата);

MELD – Model for End-Stage Liver Disease (модель терминальной стадии болезни печени);

MELD-Na – MELD-Sodium (модификация MELD с включением сывороточного натрия);

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale (шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США);

OR – Odds Ratio (отношение шансов);

ПАЛИТРА – Педиатрическая Атрибутивная Лабораторно-Инструментальная Трансплантационная Риск-Аналитика (авторская модель);

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);

PROGRESS – PROGnosis RESearch Strategy (стратегия прогностических исследований);

P-SOFT – Pre-allocation Survival Outcomes Following Transplantation (предварительная оценка выживаемости после трансплантации);

ROC – Receiver Operating Characteristic (рабочая характеристика приёмника — метод оценки бинарных классификаторов);

SB – Survival Benefit (модель выгоды выживания);

SD – Standard Deviation (стандартное отклонение);

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment (последовательная оценка органной недостаточности);

SOFT – Survival Outcomes Following Transplantation (шкала прогноза выживаемости после трансплантации);

SPLIT – Studies of Pediatric Liver Transplantation (международное педиатрическое регистровое исследование);

TRIPOD – Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (рекомендации по прозрачному отчёту о многомерных прогностических моделях);

UNOS – United Network for Organ Sharing (Объединённая сеть распределения органов, США).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kasahara M. Progress of pediatric liver transplantation: in Japan and beyond / M. Kasahara, S. Sakamoto // Chinese Medical Journal (Engl). — 2025. — Vol. 138. — № 8. — P. 894–904. — DOI: 10.1097/CM9.0000000000003520.
2. Rodriguez-Davalos M.I. International Liver Transplantation Society global census: first look at pediatric liver transplantation activity around the world / M.I. Rodriguez-Davalos, F. Lopez-Verdugo, M. Kasahara et al. // Transplantation. — 2023. — Vol. 107. — № 10. — P. 2087–2097. — DOI: 10.1097/TP.0000000000004644.
3. Junge N. Update on pediatric liver transplantation in Europe 2022: an ELITA-ESPGHAN report / N. Junge, V. Karam, H. Hartog et al. // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2025. — Vol. 81. — № 1. — P. 82–90. — DOI: 10.1002/jpn3.70065.
4. Готье С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2024 году. XVII сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2025. — Т. 27. — № 3. — С. 8–32. — DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-8-32.
5. Готье С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2024. — Т. 26. — № 3. — С. 8–31. — DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-8-31.
6. Kim W.R. MELD 3.0: the Model for End-Stage Liver Disease updated for the modern era / W.R. Kim, A. Mannalithara, J.K. Heimbach et al. // Gastroenterology. — 2021. — Vol. 161. — № 6. — P. 1887–1895.e4. — DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.050.
7. Ahn D.J. The Accuracy of Nonstandardized MELD/PELD Score Exceptions in the Pediatric Liver Allocation System / D.J. Ahn, S. Zeng, K.M. Pelzer et al. // Transplantation. — 2023. — Vol. 107. — № 10. — P. e247–e256. — DOI: 10.1097/TP.0000000000004720.

8. Hsu E. Improving the predictive ability of the pediatric end-stage liver disease score for young children awaiting liver transplant / E. Hsu, D.P. Schladt, A. Wey et al. // *American Journal of Transplantation*. — 2021. — Vol. 21. — № 1. — P. 222–228. — DOI: 10.1111/ajt.15925.
9. Kaltenmeier C. Post-liver transplant outcomes: a comparative study of 6 predictive models / C. Kaltenmeier, E. Ashwat, H. Liu et al. // *Transplantation Direct*. — 2024. — Vol. 10. — № 12. — P. e1724. — DOI: 10.1097/TXD.0000000000001724.
10. Gu G.-X. Development and validation of a nomogram to predict allograft survival after pediatric liver transplantation / G.-X. Gu, S.-T. Pan, Y.-C. Fan et al. // *World Journal of Pediatrics*. — 2024. — Vol. 20. — № 3. — P. 239–249. — DOI: 10.1007/s12519-023-00766-y.
11. Chongo G. Use of machine learning models for the prognostication of liver transplantation: a systematic review / G. Chongo, J. Soldera // *World Journal of Transplantation*. — 2024. — Vol. 14. — № 1. — P. 88891. — DOI: 10.5500/wjt.v14.i1.88891.
12. Koo B.-N. Predicting graft failure in pediatric liver transplantation based on early biomarkers using machine learning models / B.-N. Koo, K. Park, K. Ihn et al. // *Scientific Reports*. — 2022. — Vol. 12. — № 1. — P. 22411. — DOI: 10.1038/s41598-022-25900-0.
13. Collins G.S. TRIPOD statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods / G.S. Collins, K.G.M. Moons, P. Dhiman et al. // *BMJ*. — 2024. — Vol. 385. — P. e078378. — DOI: 10.1136/bmj-2023-078378.
14. Wolff R.F. PROBAST: a tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies / R.F. Wolff, K.G.M. Moons, R.D. Riley et al. // *Annals of Internal Medicine*. — 2019. — Vol. 170. — № 1. — P. 51–58. — DOI: 10.7326/M18-1376.

15. Starzl T.E. Homotransplantation of the liver in humans / T.E. Starzl, T.L. Marchioro, K.N. Von Kaulla et al. // *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. — 1963. — Vol. 117. — P. 659–676.
16. Gautier S. Time is of the essence: a single-center experience of hepatic arterial supply impairment management in pediatric liver transplant recipients / S. Gautier, A. Monakhov, O. Tsirolnikova et al. // *Pediatr. Transplant*. — 2021. — Vol. 25. — № 3. — Art. e13934. — DOI: 10.1111/petr.13934.
17. Gautier S. Laparoscopic left lateral section procurement in living liver donors: A single center propensity score-matched study / S. Gautier, A. Monakhov, E. Gallyamov et al. // *Clin Transplant*. — 2018. — Vol. 32. — № 9. — Art. e13374. — DOI: 10.1111/ctr.13374.
18. Tanaka K. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation / K. Tanaka, S. Uemoto, Y. Tokunaga et al. // *Ann Surg*. — 1993. — Vol. 217. — № 1. — P. 82–91.
19. Готье С.В. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта / С.В. Готье, О.М. Цирульникова, Я.Г. Мойсюк и др. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2014. — Т. 16. — № 3. — С. 54–62. — DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-54-62.
20. Lee C.F. Outcomes of ABO-incompatible pediatric living donor liver transplantation: A systematic review and meta-analysis / C.F. Lee, C.H. Cheng, Y.C. Wang et al. // *Pediatr. Transplant*. — 2020. — Vol. 24. — № 3. — P. e13683.
21. Gautier S.V. ABO-Incompatible Liver Transplantation in Children: Single Center Experience / S.V. Gautier, A.R. Monakhov, O.M. Tsirolnikova et al. // *Transplantation*. — 2020. — Vol. 104. — № S3. — P. S550.
22. Marwan I.K. Innovative techniques for and results of portal vein reconstruction in living-related liver transplantation / I.K. Marwan, A.T. Fawzy, H. Egawa et al. // *Surgery*. — 1999. — Vol. 125. — № 3. — P. 265–270. — DOI: 10.1016/S0039-6060(99)70236-9.

23. Gautier S. Deceased vs living donor grafts for pediatric simultaneous liver-kidney transplantation: A single-center experience / S. Gautier, A. Monakhov, O. Tsiroulnikova et al. // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. — 2020. — Vol. 34. — № 6. — P. e23219. — DOI: 10.1002/jcla.23219.
24. Starzl T.E. Orthotopic homotransplantation of the human liver / T.E. Starzl, C.G. Groth, L. Brettschneider et al. // *Annals of Surgery*. — 1968. — Vol. 168. — № 3. — P. 392–415.
25. Otte J.B. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? / J.B. Otte // *Pediatric Transplantation*. — 2002. — Vol. 6. — № 4. — P. 312–320.
26. Bismuth H. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children / H. Bismuth, D. Houssin // *Surgery*. — 1984. — Vol. 96. — № 3. — P. 367–370.
27. Broelsch C.E. Liver transplantation, including the concept of reduced-size liver transplants in children / C.E. Broelsch, J.C. Emond, J.R. Thistlethwaite et al. // *Annals of Surgery*. — 1988. — Vol. 208. — № 4. — P. 410–420.
28. Pichlmayr R. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation) — a new method in the further development of segmental liver transplantation / R. Pichlmayr, B. Ringe, G. Gubernatis et al. // *Langenbecks Archiv für Chirurgie*. — 1988. — Vol. 373. — № 2. — P. 127–130.
29. Strong R.W. Successful liver transplantation from a living donor to her son / R.W. Strong, S.V. Lynch, T.H. Ong et al. // *New England Journal of Medicine*. — 1990. — Vol. 322. — № 21. — P. 1505–1507.
30. Alexandre G.P. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts / G.P. Alexandre, J.P. Squifflet, M. De Bruyere et al. // *Transplantation Proceedings*. — 1987. — Vol. 19. — № 1. — P. 748–750.
31. Tokunaga Y. Living donor liver transplantation across ABO incompatibility / Y. Tokunaga, K. Tanaka, S. Fujita et al. // *Transplantation Proceedings*. — 1999. — Vol. 31. — № 1–2. — P. 450–452.

32. Otte J.B. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? / J.B. Otte // *Pediatr Transplant.* — 2002. — Vol. 6. — № 5. — P. 378–387. — DOI: 10.1034/j.1399-3046.2002.01082.x.
33. Starzl T.E. The saga of liver transplantation, with particular reference to children / T.E. Starzl // *Journal of Pediatric Surgery.* — 1993. — Vol. 28. — № 11. — P. 1469–1478.
34. Демихов В.П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте / В.П. Демихов. — М. : Медгиз, 1960. — 260 с.
35. Глянцев С.П. Владимир Петрович Демихов (к 100-летию со дня рождения) / С.П. Глянцев // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* — 2016. — № 3. — С. 66–77.
36. Starzl T.E. Historical perspective of liver transplantation at Children's Hospital of Pittsburgh / T.E. Starzl, S. Iwatsuki, S. Todo et al. // *Journal of Japan Surgical Society.* — 1990. — Vol. 91. — № 10. — P. 1759–1765.
37. Fung J.J. A long-term analysis of 3000 liver transplantations at the University of Pittsburgh: a triumph of clinical and basic science / J.J. Fung, K. Abu-Elmagd, A. Jain et al. // *Annals of Surgery.* — 1997. — Vol. 226. — № 4. — P. 429–440.
38. Calne R.Y. A new lease on life: the history of transplantation / R.Y. Calne // *Transplant Immunology.* — 2004. — Vol. 13. — № 4. — P. 259–263.
39. Esquivel C.O. Liver transplantation for biliary atresia. Long-term follow-up of 85 patients / C.O. Esquivel, S. Iwatsuki, R.D. Gordon et al. // *Gastroenterology.* — 1987. — Vol. 93. — № 5. — P. 1117–1120.
40. Borel J.F. Ciclosporin and its future / J.F. Borel // *Clinical Transplantation.* — 1990. — P. 1–8. [неполные данные: отсутствует том/номер]
41. Calne R.Y. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors / R.Y. Calne, D.J. White, S. Thiru et al. // *Lancet.* — 1978. — Vol. 2. — № 8104–5. — P. 1323–1327.

42. Starzl T.E. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone / T.E. Starzl, G.B. Klintmalm, K.A. Porter, S. Iwatsuki, G.P. Schröter // *N Engl J Med.* — 1981. — Vol. 305. — № 5. — P. 266–269.
43. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation — June 20–23, 1983 // *Hepatology.* — 1984. — Vol. 4. — № 1 Suppl. — P. 107S–110S.
44. Starzl T.E. Immunosuppression and other nonsurgical factors in the improved results of liver transplantation / T.E. Starzl, S. Iwatsuki, B.W. Shaw Jr., R.D. Gordon, C.O. Esquivel // *Semin Liver Dis.* — 1985. — Vol. 5. — № 4. — P. 334–343.
45. Goss J.A. Long-term results of pediatric liver transplantation: an analysis of 569 transplants / J.A. Goss, C.R. Shackleton, S.V. McDiarmid et al. // *Ann Surg.* — 1998. — Vol. 228. — № 3. — P. 411–420.
46. Broelsch C.E. Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants / C.E. Broelsch, J.C. Emond, P.F. Whittington, J.R. Thistlethwaite, A.L. Baker, J.L. Lichtor // *Ann Surg.* — 1990. — Vol. 212. — № 3. — P. 368–375.
47. Pichlmayr R. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation) — a new method in the further development of segmental liver transplantation / R. Pichlmayr, B. Ringe, G. Gubernatis et al. // *Langenbecks Arch Chir.* — 1988. — Vol. 373. — № 2. — P. 127–130.
48. Lauterio A. Current status and perspectives in split liver transplantation / A. Lauterio, S. Di Sandro, G. Concone et al. // *World Journal of Gastroenterology.* — 2015. — Vol. 21. — № 39. — P. 11003–11015. — DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.11003.
49. Hackl C. Current developments in pediatric liver transplantation / C. Hackl, H.J. Schlitt, M. Melter et al. // *World Journal of Hepatology.* — 2015. — Vol. 7. — № 11. — P. 1509–1520. — DOI: 10.4254/wjh.v7.i11.1509.

50. Bismuth H. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver / H. Bismuth, M. Morino, D. Castaing et al. // *Br J Surg.* — 1989. — Vol. 76. — № 7. — P. 722–724. — DOI: 10.1002/bjs.1800760723.
51. Shumakov V.I. [Experimental and clinical transplantation of the left lobe of the liver] / V.I. Shumakov, E.I. Gal'perin, E.A. Nekliudova et al. // *Khirurgiya (Mosk).* — 1978. — № 6. — P. 22–30.
52. Raia S. Liver transplantation from live donors / S. Raia, J.R. Nery, S. Mies // *Lancet.* — 1989. — Vol. 2. — № 8661. — P. 497. — DOI: 10.1016/s0140-6736(89)92101-6.
53. Strong R.W. Successful liver transplantation from a living donor to her son / R.W. Strong, S.V. Lynch, T.H. Ong et al. // *N Engl J Med.* — 1990. — Vol. 322. — № 21. — P. 1505–1507. — DOI: 10.1056/NEJM199005243222106.
54. Broelsch C.E. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results / C.E. Broelsch, P.F. Whittington, J.C. Emond et al. // *Ann Surg.* — 1991. — Vol. 214. — № 4. — P. 428–437.
55. Raia S. Liver transplantation from live donors / S. Raia, J.R. Nery, S. Mies // *Lancet.* — 1989. — Vol. 2. — № 8661. — P. 497.
56. Ozawa K. An appraisal of pediatric liver transplantation from living relatives. Initial clinical experiences in 20 pediatric liver transplantations from living relatives as donors / K. Ozawa, S. Uemoto, K. Tanaka et al. // *Ann Surg.* — 1992. — Vol. 216. — № 5. — P. 547–553.
57. Emond J.C. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with «split-liver» grafting / J.C. Emond, P.F. Whittington, J.R. Thistlethwaite et al. // *Ann Surg.* — 1990. — Vol. 212. — № 1. — P. 14–22.
58. Rogiers X. In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool / X. Rogiers, M. Malago, K. Gawad et al. // *Ann Surg.* — 1996. — Vol. 224. — № 3. — P. 331–339.

59. Otte J.B. The concept and technique of the split liver in clinical transplantation / J.B. Otte, J. de Ville de Goyet, D. Alberti, P. Balladur, B. de Hemptinne // *Surgery*. — 1990. — Vol. 107. — № 6. — P. 605–612.
60. Yamaoka Y. Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor / Y. Yamaoka, M. Washida, K. Honda et al. // *Transplantation*. — 1994. — Vol. 57. — № 7. — P. 1127–1130.
61. Lo C.M. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts / C.M. Lo, S.T. Fan, C.L. Liu et al. // *Ann Surg*. — 1997. — Vol. 226. — № 3. — P. 261–269.
62. Gautier S.V. Living donor liver transplantation in Russia / S.V. Gautier // *Transplant Proc*. — 2003. — Vol. 35. — № 3. — P. 957. — DOI: 10.1016/S0041-1345(03)00181-7.
63. Wachs M.E. Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe / M.E. Wachs, T.E. Bak, F.M. Karrer et al. // *Transplantation*. — 1998. — Vol. 66. — № 10. — P. 1313–1316. — DOI: 10.1097/00007890-199811270-00008.
64. Broelsch C.E. Living donor liver transplantation in adults: outcome in Europe / C.E. Broelsch, M. Malagó, G. Testa et al. // *Liver Transpl*. — 2000. — Vol. 6. — № 6 Suppl 2. — P. S64–S65. — DOI: 10.1053/jlts.2000.19015.
65. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation / The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group // *N Engl J Med*. — 1994. — Vol. 331. — № 17. — P. 1110–1115. — DOI: 10.1056/NEJM199410273311702.
66. Wiesner R. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients / R. Wiesner, J. Rabkin, G. Klintmalm et al. // *Liver Transpl*. — 2001. — Vol. 7. — № 5. — P. 442–450. — DOI: 10.1053/jlts.2001.23356.
67. Singh N. High-dose acyclovir compared with short-course preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. A randomized

- trial / N. Singh, V.L. Yu, L. Mieles et al. // *Ann Intern Med.* — 1994. — Vol. 120. — № 5. — P. 375–381. — DOI: 10.7326/0003-4819-120-5-199403010-00004.
68. Hsu E.K. Global lessons in graft type and pediatric liver allocation: a path toward improving outcomes and eliminating wait-list mortality / E.K. Hsu, G.V. Mazariegos // *Liver Transpl.* — 2017. — Vol. 23. — № 1. — P. 86–95. — DOI: 10.1002/lt.24646.
69. Spada M. Pediatric liver transplantation / M. Spada, S. Riva, G. Maggiore, D. Cintorino, B. Gridelli // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — № 6. — P. 648–674.
70. Hackl C. Current developments in pediatric liver transplantation / C. Hackl, H.J. Schlitt, M. Melter, B. Knoppke, M. Loss // *World J. Hepatol.* — 2015. — Vol. 7. — № 11. — P. 1509–1520.
71. Готье С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году. XIV сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* — 2022. — Т. 24. — № 3. — С. 8–31. — DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-8-31.
72. Готье С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* — 2023. — Т. 25. — № 3. — С. 8–30. — DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-8-30.
73. Wiesner R.H. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation / R.H. Wiesner, S.V. McDiarmid, P.S. Kamath et al. // *Liver Transpl.* — 2001. — Vol. 7. — № 7. — P. 567–580.
74. Freeman R.B. Jr. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy / R.B. Freeman Jr., R.H. Wiesner, A. Harper et al. // *Liver Transpl.* — 2002. — Vol. 8. — № 9. — P. 851–858.

75. McDiarmid S.V. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation / S.V. McDiarmid, R. Anand, A.S. Lindblad // *Transplantation*. — 2002. — Vol. 74. — № 2. — P. 173–181.
76. Merion R.M. The survival benefit of liver transplantation / R.M. Merion, D.E. Schaubel, D.M. Dykstra, R.B. Freeman, F.K. Port, R.A. Wolfe // *Am J Transplant*. — 2005. — Vol. 5. — № 2. — P. 307–313.
77. Freeman R.B. Results of the first year of the new liver allocation plan / R.B. Freeman, R.H. Wiesner, E. Edwards et al. // *Liver Transpl*. — 2004. — Vol. 10. — № 1. — P. 7–15. — DOI: 10.1002/lt.20024.
78. Freeman R.B. Improving liver allocation: MELD and PELD / Freeman R.B., Wiesner R.H., Roberts J.P. et al. // *Am J Transplant*. — 2004. — Vol. 4. — № Suppl 9. — P. 114–131. — DOI: 10.1111/j.1600-6135.2004.00403.x.
79. Eurotransplant Manual. Chapter 5: ET Liver Allocation System (ELAS). Version 9.0. — 2021. — URL: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2021/03/H5-Liver.pdf> (дата обращения: 14.05.2025).
80. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) Policies. Policy 9: Allocation of Livers and Liver-Intestines. — 2022. — URL: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/eavh5bf3/optn_policies.pdf (дата обращения: 14.05.2025).
81. Lauterio A. Current status and perspectives in split liver transplantation / A. Lauterio, S. Di Sandro, G. Concone et al. // *World J. Gastroenterol*. — 2015. — Vol. 21. — № 39. — P. 11003–11015.
82. Lauterio A. Current status and perspectives in split liver transplantation / A. Lauterio, S. Di Sandro, R. De Carlis et al. // *World J. Gastroenterol*. — 2019. — Vol. 25. — № 43. — P. 6347–6355.
83. Lauterio A. Donor pool expansion in liver transplantation / A. Lauterio, S. Di Sandro, S. Gruttadauria et al. // *Transplant Proc*. — 2019. — Vol. 51. — № 1. — P. 9–16.

84. Готье С.В. Хирургические аспекты сплит-трансплантации печени: обзор литературы / С.В. Готье, Р.А. Латыпов, А.Р. Монахов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2019. — Т. 29. — № 3. — С. 7–17. — DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-3-7-17.
85. Kasahara M. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society / M. Kasahara, K. Umeshita, Y. Inomata, S. Uemoto // Am. J. Transplant. — 2013. — Vol. 13. — № 7. — P. 1830–1839.
86. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Liver // Am. J. Transplant. — 2024. — Vol. 24. — № 2S. — P. S1–S74.
87. Lee S.G. A complete survey of living donor liver transplantation in Korea / S.G. Lee // J. Korean Med. Sci. — 2015. — Vol. 30. — № 12. — P. 1731–1738.
88. Toida C. Current status and future prospects of pediatric organ transplantation in Japan / C. Toida, K. Mogushi, K. Hoshino et al. // Pediatr. Transplant. — 2016. — Vol. 20. — № 6. — P. 756–765.
89. Gugenheim J. Liver transplantation across ABO blood group barriers / Gugenheim J., Samuel D., Bismuth H. et al. // Lancet. — 1990. — Vol. 336. — № 8714. — P. 519–523. — DOI: 10.1016/0140-6736(90)92082-s.
90. Tanabe M. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation / M. Tanabe, S. Kawachi, H. Obara et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 2010. — Vol. 40. — № 5. — P. 457–464.
91. Egawa H. Impact of rituximab on immunity in ABO-incompatible living donor liver transplantation / H. Egawa, S. Teramukai, H. Haga et al. // Transplantation. — 2014. — Vol. 97. — № 1. — P. 65–72.

92. Song G.W. AB0-incompatible adult living donor liver transplantation: a new era / G.W. Song, S.G. Lee, S. Hwang et al. // *Liver Transpl.* — 2016. — Vol. 22. — № 2. — P. 179–196.
93. Gelbart M. AB0-incompatible deceased donor pediatric liver transplantation: Novel titer-based management protocol and outcomes / M. Gelbart, K. Hawthorne, M. Wright et al. // *Pediatr. Transplant.* — 2018. — Vol. 22. — № 5. — P. e13216.
94. Emre S. Large-for-size syndrome in pediatric liver transplantation: A comprehensive review / S. Emre, V. Umman // *Pediatr. Transplant.* — 2019. — Vol. 23. — № 7. — P. e13561.
95. Kiuchi T. Impact of graft-size mismatching on pediatric living-donor liver transplantation / T. Kiuchi, M. Kasahara, K. Uryuhara et al. // *Transplantation.* — 2000. — Vol. 69. — № 1. — P. 127–132.
96. Miller C.M. The reduced-size liver transplant. Techniques and applications / C.M. Miller, K. Nakaji, E.P. Molmenti et al. // *Transplantation.* — 1993. — Vol. 56. — № 3. — P. 561–566.
97. Hwang S. Surgical reconstruction of portal vein hypoplasia in pediatric living donor liver transplantation / S. Hwang, S.G. Lee, K.H. Kim et al. // *Liver Transpl.* — 2013. — Vol. 19. — № 5. — P. 534–541.
98. Namgoong J.M. Portal vein reconstruction techniques in pediatric living donor liver transplantation for biliary atresia with portal vein hypoplasia: A pictorial essay / J.M. Namgoong, S. Hwang, G.C. Park et al. // *Korean J. Radiol.* — 2021. — Vol. 22. — № 1. — P. 85–95.
99. Azoulay D. Decision for retransplantation of the liver: an experienced-based approach / D. Azoulay, M.M. Linhares, E. Huguet et al. // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 236. — № 6. — P. 713–721.

100. Mehrabi A. Retransplantation of the liver: a single-center experience of 150 patients / A. Mehrabi, H. Fonouni, P. Schemmer et al. // Clin. Transplant. — 2008. — Vol. 22. — № 3. — P. 347–359.
101. Lau N.S. Liver splitting during normothermic machine perfusion: a novel method to combine the advantages of both in-situ and ex-vivo techniques / Lau N.S., Ly M., Dennis C. et al. // HPB (Oxford). — 2023. — Vol. 25. — № 5. — P. 543–555. — DOI: 10.1016/j.hpb.2023.02.003.
102. Nasralla D. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation / Nasralla D., Coussios C.C., Mergental H. et al. // Nature. — 2018. — Vol. 557. — № 7703. — P. 50–56. — DOI: 10.1038/s41586-018-0047-9.
103. Watson C.J.E. Normothermic machine perfusion in liver transplantation: a randomized clinical trial / C.J.E. Watson, V. Kosmoliaptsis, L.V. Randle et al. // JAMA Surg. — 2019. — Vol. 154. — № 6. — P. 481–489.
104. Cherqui D. Laparoscopic living donor hepatectomy for liver transplantation in children / D. Cherqui, O. Soubrane, E. Husson et al. // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — № 9304. — P. 392–396.
105. Soubrane O. Laparoscopic living donor left lateral sectionectomy: a new standard practice for pediatric transplantation / O. Soubrane, F. Perdigao, C. Goumard et al. // Ann Surg. — 2015. — Vol. 261. — № 6. — P. 1071–1076.
106. Broering D.C. Robotic-assisted versus laparoscopic live donor hepatectomy: a systematic review and meta-analysis / D.C. Broering, Y. Elsheikh, K. Nagy et al. // Updates Surg. — 2021. — Vol. 73. — № 6. — P. 2035–2045.
107. Kim K.H. Initial experiences with 100 cases of purely laparoscopic living-donor hepatectomy / K.H. Kim, S.H. Kang, D.H. Jung et al. // Br J Surg. — 2017. — Vol. 104. — № 12. — P. 1648–1657.

108. Rhu J. Feasibility of totally laparoscopic living donor hepatectomy for adult-to-adult living donor liver transplantation: A prospective pilot study / J. Rhu, G.S. Choi, J.M. Kim et al. // *Am J Transplant.* — 2018. — Vol. 18. — № 5. — P. 1249–1255.
109. Готье С.В. Лапароскопическое изъятие фрагментов печени у живых доноров для трансплантации детям / С.В. Готье, А.Р. Монахов, Э.А. Галлямов и др. // *Анналы хирургической гепатологии.* — 2019. — Т. 24. — № 2. — С. 13–18. — DOI: 10.16931/1995-5464.2019213-18.
110. Suh K.S. Pure laparoscopic living donor hepatectomy and recipient hepatectomy for pediatric liver transplantation / K.S. Suh, S.K. Hong, N.J. Yi et al. // *Liver Transpl.* — 2018. — Vol. 24. — № 10. — P. 1443–1448.
111. Rela M. Robotic-assisted pediatric liver transplantation: The next frontier? / M. Rela, I. Kaliamoorthy, M.S. Reddy // *Pediatr Transplant.* — 2021. — Vol. 25. — № 1. — P. e13871.
112. Ciria R. The impact of robotics in liver surgery: A worldwide systematic review and short-term outcomes meta-analysis on 2,728 cases / Ciria R., Berardi G., Alconchel F. et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* — 2022. — Vol. 29. — № 2. — P. 181–197. — DOI: 10.1002/jhbp.869.
113. Pichlmayr R. Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation) — eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation / R. Pichlmayr, B. Ringe, G. Gubernatis et al. // *Langenbecks Archiv für Chirurgie.* — 1988. — Bd. 373. — H. 2. — S. 127–130. — PMID: 3287073.
114. Hashikura Y. Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient / Y. Hashikura, M. Makuuchi, S. Kawasaki et al. // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343. — № 8907. — P. 1233–1234.

115. Kawasaki S. Living related liver transplantation in adults / S. Kawasaki, M. Makuuchi, H. Matsunami et al. // *Ann Surg.* — 1998. — Vol. 227. — № 2. — P. 269–274.
116. Markiewicz-Kijewska M. ABO Incompatible Liver Transplantation in Children: A 20 Year Experience from Centres in the TransplantChild European Reference Network / Markiewicz-Kijewska M., Kaliciński P., Torres Canizales J. et al. // *Children (Basel).* — 2021. — Vol. 8. — № 9. — P. 760. — DOI: 10.3390/children8090760.
117. Монахов А.Р. История педиатрической трансплантации печени: от истоков до современности / А.Р. Монахов, С.В. Готье, О.М. Цирульникова // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* — 2025. — Т. 27. — № 3. — С. 33–45. — DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-33-45.
118. Fredericks E.M. Patient-reported outcomes in pediatric liver transplant recipients: A systematic review / E.M. Fredericks, J.C. Bucuvalas, E.M. Alonso et al. // *Liver Transpl.* — 2016. — Vol. 22. — № 8. — P. 1149–1169.
119. Annunziato R.A. Health-related quality of life in pediatric liver transplant recipients: a meta-analysis / R.A. Annunziato, J.C. Bucuvalas, M.L. Stuber // *Pediatr Transplant.* — 2008. — Vol. 12. — № 1. — P. 70–77.
120. Курабекова Р.М. Взаимосвязь уровня инсулиноподобного фактора роста 1 с дозой такролимуса у детей – реципиентов печени / Р.М. Курабекова, О.М. Цирульникова, О.Е. Гичкун и др. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* — 2021. — Т. 23. — № 2. — С. 13–20. — DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-13-20.
121. Курабекова Р.М. Влияние системы гормона роста / ИФР-1 на функцию трансплантата и иммунный ответ у детей – реципиентов печени / Р.М. Курабекова, О.М. Цирульникова, С.Ю. Олешкевич и др. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* — 2022. — Т. 24. — № 2. — С. 65–70. — DOI: 10.15825/1995-1191-2022-2-65-70.

122. Kent P. A conceptual framework for prognostic research / P. Kent, C. Cancelliere, E. Boyle et al. // *BMC Med Res Methodol.* — 2020. — Vol. 20. — № 1. — P. 172. — DOI: 10.1186/s12874-020-01050-7.
123. Hendriksen J.M.T. Diagnostic and prognostic prediction models / J.M.T. Hendriksen, G.J. Geersing, K.G.M. Moons, J.A.H. de Groot // *J Thromb Haemost.* — 2013. — Vol. 11. — № Suppl 1. — P. 129–141. — DOI: 10.1111/jth.12262.
124. Peduzzi P. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis / P. Peduzzi, J. Concato, E. Kemper et al. // *J Clin Epidemiol.* — 1996. — Vol. 49. — № 12. — P. 1373–1379. — DOI: 10.1016/S0895-4356(96)00236-3.
125. Collins G.S. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement / G.S. Collins, J.B. Reitsma, D.G. Altman, K.G.M. Moons // *Ann Intern Med.* — 2015. — Vol. 162. — № 1. — P. 55–63. — DOI: 10.7326/M14-0697.
126. Steyerberg E.W. Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating / E.W. Steyerberg. — New York : Springer, 2009. — 500 p. — DOI: 10.1007/978-0-387-77244-8.
127. Cox D.R. Regression models and life-tables (with discussion) / D.R. Cox // *J Royal Stat Soc Ser B.* — 1972. — Vol. 34. — № 2. — P. 187–220. — DOI: 10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x.
128. Fine J.P. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk / J.P. Fine, R.J. Gray // *J Am Stat Assoc.* — 1999. — Vol. 94. — № 446. — P. 496–509. — DOI: 10.1080/01621459.1999.10474144.
129. Breiman L. Random forests / L. Breiman // *Mach Learn.* — 2001. — Vol. 45. — № 1. — P. 5–32. — DOI: 10.1023/A:1010933404324.
130. LeCun Y. Deep learning / LeCun Y., Bengio Y., Hinton G. // *Nature.* — 2015. — Vol. 521. — № 7553. — P. 436–444. — DOI: 10.1038/nature14539.

131. Christodoulou E. A systematic review shows no performance benefit of machine learning over logistic regression for clinical prediction models / E. Christodoulou, J. Ma, G.S. Collins et al. // *J Clin Epidemiol.* — 2019. — Vol. 110. — P. 12–22. — DOI: 10.1016/j.jclinepi.2019.02.004.
132. Bae S. Machine learning to predict transplant outcomes: helpful or hype? A national cohort study / S. Bae, A.B. Massie, B.S. Caffo et al. // *Transpl Int.* — 2020. — Vol. 33. — № 11. — P. 1472–1480. — DOI: 10.1111/tri.13695.
133. Bhat M. Artificial intelligence, machine learning, and deep learning in liver transplantation / M. Bhat, M. Rabindranath, B.S. Chara, D.A. Simonetto // *J Hepatol.* — 2023. — Vol. 78. — № 6. — P. 1216–1233. — DOI: 10.1016/j.jhep.2023.01.006.
134. Haller M.C. Prediction models for living organ transplantation are poorly developed, reported, and validated: a systematic review / M.C. Haller, C. Aschauer, C. Wallisch et al. // *J Clin Epidemiol.* — 2022. — Vol. 145. — P. 126–135. — DOI: 10.1016/j.jclinepi.2022.01.025.
135. Hemingway H. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: a framework for researching clinical outcomes / H. Hemingway, P. Croft, P. Perel et al. // *BMJ.* — 2013. — Vol. 346. — P. e5595. — DOI: 10.1136/bmj.e5595.
136. Riley R.D. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research / R.D. Riley, J.A. Hayden, E.W. Steyerberg et al. // *PLoS Med.* — 2013. — Vol. 10. — № 2. — P. e1001380. — DOI: 10.1371/journal.pmed.1001380.
137. Steyerberg E.W. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: Prognostic Model Research / E.W. Steyerberg, K.G.M. Moons, D.A. van der Windt et al. // *PLoS Med.* — 2013. — Vol. 10. — № 2. — P. e1001381. — DOI: 10.1371/journal.pmed.1001381.
138. Hingorani A.D. Prognosis research strategy (PROGRESS) 4: Stratified medicine research / A.D. Hingorani, D.A. van der Windt, R.D. Riley et al. // *BMJ.* — 2013. — Vol. 346. — P. e5793. — DOI: 10.1136/bmj.e5793.

139. Collins G.S. TRIPOD statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods / G.S. Collins, K.G.M. Moons, P. Dhiman et al. // *BMJ*. — 2024. — Vol. 385. — P. e078378. — DOI: 10.1136/bmj-2023-078378.
140. Moons K.G.M. Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies: The CHARMS Checklist / K.G.M. Moons, J.A.H. de Groot, W. Bouwmeester et al. // *PLoS Med*. — 2014. — Vol. 11. — № 10. — P. e1001744. — DOI: 10.1371/journal.pmed.1001744.
141. Palazón-Bru A. A general presentation on how to carry out a CHARMS analysis for prognostic multivariate models / A. Palazón-Bru, F. Martín-Pérez, E. Mares-García et al. // *Stat Med*. — 2020. — Vol. 39. — № 23. — P. 3207–3225. — DOI: 10.1002/sim.8660.
142. Steyerberg E.W. Assessing the Performance of Prediction Models: a framework for traditional and novel measures / E.W. Steyerberg, A.J. Vickers, N.R. Cook et al. // *Epidemiology*. — 2010. — Vol. 21. — № 1. — P. 128–138. — DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2.
143. Van Calster B. Calibration: the Achilles heel of predictive analytics / B. Van Calster, D.J. McLernon, M. van Smeden et al. // *BMC Med*. — 2019. — Vol. 17. — № 1. — P. 230. — DOI: 10.1186/s12916-019-1466-7.
144. Vickers A.J. Decision Curve Analysis: a novel method for evaluating prediction models / A.J. Vickers, E.B. Elkin // *Med Decis Making*. — 2006. — Vol. 26. — № 6. — P. 565–574. — DOI: 10.1177/0272989X06295361.
145. Shaffer L. Performance of risk prediction models for post-liver transplant patient and graft survival over time / L. Shaffer, S. Abu-Gazala, D.E. Schaubel et al. // *Liver Transpl*. — 2024. — Vol. 30. — № 7. — P. 689–698. — DOI: 10.1097/LVT.0000000000000326.

146. Vincent J.L. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure / J.L. Vincent, R. Moreno, J. Takala et al. // *Intensive Care Med.* — 1996. — Vol. 22. — № 7. — P. 707–710. — DOI: 10.1007/BF01709751.
147. Vincent J.L. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study / J.L. Vincent, Y. Sakr, C.L. Sprung et al. // *Crit Care Med.* — 2006. — Vol. 34. — № 2. — P. 344–353. — DOI: 10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3A.
148. Lim W.S. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study / W.S. Lim, M.M. van der Eerden, R. Laing et al. // *Thorax.* — 2003. — Vol. 58. — № 5. — P. 377–382. — DOI: 10.1136/thorax.58.5.377.
149. Karmakar G. Use of the 'CURB 65' score in hospital practice / G. Karmakar, M. Wilsher // *Intern Med J.* — 2010. — Vol. 40. — № 12. — P. 828–832. — DOI: 10.1111/j.1445-5994.2009.02062.x.
150. Brott T. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / T. Brott, H.P. Adams Jr, C.P. Olinger et al. // *Stroke.* — 1989. — Vol. 20. — № 7. — P. 864–870. — DOI: 10.1161/01.STR.20.7.864.
151. Knaus W.A. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults / W.A. Knaus, D.P. Wagner, E.A. Draper et al. // *Chest.* — 1991. — Vol. 100. — № 6. — P. 1619–1636. — DOI: 10.1378/chest.100.6.1619.
152. Child C.G. Surgery and portal hypertension / C.G. Child, J.G. Turcotte // *The liver and portal hypertension* / ed. C.G. Child. — Philadelphia : WB Saunders, 1964. — P. 50–64.
153. Pugh R.N.H. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices / R.N.H. Pugh, I.M. Murray-Lyon, J.L. Dawson et al. // *Br J Surg.* — 1973. — Vol. 60. — № 8. — P. 646–649. — DOI: 10.1002/bjs.1800600817.

154. Durand F. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD / F. Durand, D. Valla // *J Hepatol.* — 2005. — Vol. 42. — Suppl. 1. — P. S100–S107. — DOI: 10.1016/j.jhep.2004.11.015.
155. Peng Y. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / Y. Peng, X. Qi, X. Guo // *Medicine (Baltimore).* — 2016. — Vol. 95. — № 8. — P. e2877. — DOI: 10.1097/MD.0000000000002877.
156. Malinchoc M. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts / M. Malinchoc, P.S. Kamath, F.D. Gordon et al. // *Hepatology.* — 2000. — Vol. 31. — № 4. — P. 864–871. — DOI: 10.1053/he.2000.5852.
157. Kamath P.S. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease / P.S. Kamath, R.H. Wiesner, M. Malinchoc et al. // *Hepatology.* — 2001. — Vol. 33. — № 2. — P. 464–470. — DOI: 10.1053/jhep.2001.22172.
158. Biggins S.W. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD / S.W. Biggins, W.R. Kim, N.A. Terrault et al. // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — № 6. — P. 1652–1660. — DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.010.
159. Kim W.R. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era / W.R. Kim, A. Mannalithara, J.K. Heimbach et al. // *Gastroenterology.* — 2021. — Vol. 161. — № 6. — P. 1887–1895. — DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.050.
160. Yoo J.J. Validation of MELD 3.0 scoring system in East Asian patients with cirrhosis awaiting liver transplantation / J.J. Yoo, J.I. Chang, J.E. Moon et al. // *Liver Transpl.* — 2023. — Vol. 29. — № 10. — P. 1029–1040. — DOI: 10.1097/LVT.000000000000126.
161. Ge J. «Beyond MELD» — Emerging strategies and technologies for improving mortality prediction, organ allocation and outcomes in liver transplantation / J. Ge,

- W.R. Kim, J.C. Lai, A.J. Kwong // *J Hepatol.* — 2022. — Vol. 76. — № 6. — P. 1318–1329. — DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.003.
162. OPTN Board of Directors. Proposal: Improving Liver Allocation: MELD, PELD, Status 1A and Status 1B [Electronic resource]. — Approved June 2022; implemented July 2023. — URL: <https://optn.transplant.hrsa.gov/> (accessed 24.04.2026).
163. Feng S. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index / S. Feng, N.P. Goodrich, J.L. Bragg-Gresham et al. // *Am J Transplant.* — 2006. — Vol. 6. — № 4. — P. 783–790.
164. Dutkowski P. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era / P. Dutkowski, C.E. Oberkofler, K. Slankamenac et al. // *Ann Surg.* — 2011. — Vol. 254. — № 5. — P. 745–754. — DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182365081.
165. Olthoff K.M. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors / K.M. Olthoff, L. Kulik, B. Samstein et al. // *Liver Transpl.* — 2010. — Vol. 16. — № 8. — P. 943–949. — DOI: 10.1002/lt.22091.
166. Rana A. Survival Outcomes Following Liver Transplantation (SOFT) Score: A Novel Method to Predict Patient Survival Following Liver Transplantation / A. Rana, M.A. Hardy, K.J. Halazun et al. // *Am J Transplant.* — 2008. — Vol. 8. — № 12. — P. 2537–2546. — DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02400.x.
167. Agopian V.G. Evaluation of Early Allograft Function Using the Liver Graft Assessment Following Transplantation Risk Score Model / V.G. Agopian, M.P. Harlander-Locke, D. Markovic et al. // *JAMA Surg.* — 2018. — Vol. 153. — № 5. — P. 436–444. — DOI: 10.1001/jamasurg.2017.5040.
168. Pareja E. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity / E. Pareja, M. Cortes, D. Hervás et al. // *Liver Transpl.* — 2015. — Vol. 21. — № 1. — P. 38–46. — DOI: 10.1002/lt.23990.

169. Rhu J. Prediction model for early graft failure after liver transplantation using aspartate aminotransferase, total bilirubin and coagulation factor / J. Rhu, J.M. Kim, K. Kim et al. // *Sci. Rep.* — 2021. — Vol. 11. — № 1. — P. 12909. — DOI: 10.1038/s41598-021-92298-6.
170. Asrani S.K. Assessment of donor quality and risk of graft failure after liver transplantation: The ID2EAL score / S.K. Asrani, G. Saracino, A. Wall et al. // *Am J Transplant.* — 2022. — Vol. 22. — № 12. — P. 2921–2930. — DOI: 10.1111/ajt.17191.
171. Avolio A.W. Development and Validation of a Comprehensive Model to Estimate Early Allograft Failure Among Patients Requiring Early Liver Retransplant / A.W. Avolio, A. Franco, A. Schlegel et al. // *JAMA Surg.* — 2020. — Vol. 155. — № 12. — P. e204095. — DOI: 10.1001/jamasurg.2020.4095.
172. Mazzaferro V. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis / V. Mazzaferro, E. Regalia, R. Doci et al. // *N Engl J Med.* — 1996. — Vol. 334. — № 11. — P. 693–700. — DOI: 10.1056/NEJM199603143341104.
173. Готье С.В. Результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке: опыт одного центра / С.В. Готье, А.Р. Монахов, О.М. Цирульников и др. // *Анналы хирургической гепатологии.* — 2020. — Т. 25. — № 2. — С. 67–76. — DOI: 10.16931/1995-5464.2020267-76.
174. Yao F.Y. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Validation of the UCSF-Expanded Criteria Based on Preoperative Imaging / F.Y. Yao, L. Xiao, N.M. Bass et al. // *Am J Transplant.* — 2007. — Vol. 7. — № 11. — P. 2587–2596. — DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01965.x.
175. Восканян С.Э. Сравнительный анализ и валидация моделей и критериев для прогнозирования рецидива гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени / С.Э. Восканян, В.С. Рудаков, А.И. Сушков и др. //

- Анналы хирургической гепатологии. — 2024. — № 4. — С. 66–80. — DOI: 10.16931/1995-5464.2024-4-66-80.
176. Mazzaferro V. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma / V. Mazzaferro, C. Sposito, J. Zhou et al. // *Gastroenterology*. — 2018. — Vol. 154. — № 1. — P. 128–139. — DOI: 10.1053/j.gastro.2017.09.025.
 177. Восканян С.Э. Новая прогностическая модель исходов трансплантации печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы / С.Э. Восканян, В.С. Рудаков, А.И. Сушков и др. // *Трансплантология*. — 2024. — Т. 16. — № 3. — С. 278–290. — DOI: 10.23873/2074-0506-2024-16-3-278-290.
 178. Восканян С.Э. Salvage-трансплантация печени при лечении гепатоцеллюлярной карциномы / С.Э. Восканян, А.И. Сушков, А.И. Артемьев и др. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2019. — № 10. — С. 21–28. — DOI: 10.17116/hirurgia201910121.
 179. Восканян С.Э. Отдаленные результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке / С.Э. Восканян, Е.В. Найденов, А.И. Артемьев и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2021. — Т. 26. — № 2. — С. 68–82. — DOI: 10.16931/1995-5464.2021-2-68-82.
 180. Chang C.C. Accuracy of the Pediatric End-stage Liver Disease Score in Estimating Pretransplant Mortality Among Pediatric Liver Transplant Candidates / C.C. Chang, C.L. Bryce, B.L. Shneider et al. // *JAMA Pediatr*. — 2018. — Vol. 172. — № 11. — P. 1070–1077. — DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.2541.
 181. Gu G.X. Development and validation of a nomogram to predict allograft survival after pediatric liver transplantation / G.X. Gu, S.T. Pan, Y.C. Fan et al. // *World J Pediatr*. — 2024. — Vol. 20. — № 3. — P. 239–249. — DOI: 10.1007/s12519-023-00766-y.
 182. Lucey M.R. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant

- Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases / M.R. Lucey, K.A. Brown, G.T. Everson et al. // *Liver Transpl Surg.* — 1997. — Vol. 3. — № 6. — P. 628–637. — DOI: 10.1002/lt.500030613.
183. Huo T.I. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score / T.I. Huo, J.C. Wu, H.C. Lin et al. // *J Hepatol.* — 2005. — Vol. 42. — № 6. — P. 826–832. — DOI: 10.1016/j.jhep.2005.01.019.
184. Rubin D.B. Multiple Imputation after 18+ Years / D.B. Rubin // *J Am Stat Assoc.* — 1996. — Vol. 91. — № 434. — P. 473–489. — DOI: 10.1080/01621459.1996.10476908.
185. Rana A. Survival Outcomes Following Liver Transplantation (SOFT) Score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation / A. Rana, M.A. Hardy, K.J. Halazun et al. // *Am J Transplant.* — 2008. — Vol. 8. — № 12. — P. 2537–2546. — DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02400.x.
186. Smoter P. The Effect of Early Retransplantation on Early and Late Survival After Liver Transplantation / P. Smoter, M. Krasnodebski, W. Figiel et al. // *Transplant Proc.* — 2022. — Vol. 54. — № 4. — P. 1007–1010. — DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.03.018.
187. Hanley J.A. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve / J.A. Hanley, B.J. McNeil // *Radiology.* — 1982. — Vol. 143. — № 1. — P. 29–36. — DOI: 10.1148/radiology.143.1.7063747.
188. Efron B. Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife / B. Efron // *The Annals of Statistics.* — 1979. — Vol. 7. — № 1. — P. 1–26. — DOI: 10.1214/aos/1176344552.

189. Tibshirani R. Regression Shrinkage and Selection Via the Lasso / R. Tibshirani // Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological). — 1996. — Vol. 58. — № 1. — P. 267–288. — DOI: 10.1111/j.2517-6161.1996.tb02080.x.
190. Готье С.В. Сплит-трансплантация печени: опыт одного центра / С.В. Готье, А.Р. Монахов, О.М. Цирульников и др. // Альманах клинической медицины. — 2020. — Т. 48. — № 3. — С. 162–170. — DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-031.
191. Kaplan E.L. Nonparametric estimation from incomplete observations / E.L. Kaplan, P. Meier // Journal of the American Statistical Association. — 1958. — Vol. 53. — № 282. — P. 457–481. — DOI: 10.1080/01621459.1958.10501452.
192. Muggeo V.M.R. Estimating regression models with unknown break-points / V.M.R. Muggeo // Stat Med. — 2003. — Vol. 22. — № 19. — P. 3055–3071. — DOI: 10.1002/sim.1545.
193. Lemeshow S. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models / Lemeshow S., Hosmer D.W. // Am J Epidemiol. — 1982. — Vol. 115. — № 1. — P. 92–106. — DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113284.
194. Lee S.-G. A complete treatment of adult living donor liver transplantation: a review of surgical technique and current challenges to expand indication of patients / S.-G. Lee // American Journal of Transplantation. — 2015. — Vol. 15. — № 1. — P. 17–38. — DOI: 10.1111/ajt.12907.
195. Kiuchi T. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors / Kiuchi T., Kasahara M., Uryuhara K. et al. // Transplantation. — 1999. — Vol. 67. — № 2. — P. 321–327. — DOI: 10.1097/00007890-199901270-00024.
196. Li T. Splenic vasculopathy in portal hypertension patients / Li T., Ni J.Y., Qi Y.W. et al. // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12. — № 17. — P. 2737–2741. — DOI: 10.3748/wjg.v12.i17.2737.

197. Lauth W.W. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response / W.W. Lauth // *American Journal of Physiology*. — 1985. — Vol. 249. — № 5 Pt 1. — P. G549–G556. — DOI: 10.1152/ajpgi.1985.249.5.G549.
198. Eipel C. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited / C. Eipel, K. Abshagen, B. Vollmar // *World J. Gastroenterol*. — 2010. — Vol. 16. — № 48. — P. 6046–6057. — DOI: 10.3748/wjg.v16.i48.6046.
199. Troisi R.I. Graft inflow modulation in adult-to-adult living donor liver transplantation: a systematic review / R.I. Troisi, G. Berardi, F. Tomassini, M. Sainz-Barriga // *Transplantation Reviews*. — 2017. — Vol. 31. — № 2. — P. 127–135. — DOI: 10.1016/j.tre.2016.11.002.
200. Bharathy K.G.S. Portal hemodynamics after living-donor liver transplantation: management for optimal graft and patient outcomes — a narrative review / K.G.S. Bharathy, S. Shenvi // *Transplantology*. — 2023. — Vol. 4. — № 2. — P. 38–58. — DOI: 10.3390/transplantology4020006.
201. Tzakis A. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava / A. Tzakis, S. Todo, T.E. Starzl // *Annals of Surgery*. — 1989. — Vol. 210. — № 5. — P. 649–652. — DOI: 10.1097/00000658-198911000-00013.
202. Belghiti J. A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion / J. Belghiti, Y. Panis, A. Sauvanet, B. Gayet, F. Fékété // *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. — 1992. — Vol. 175. — № 3. — P. 270–272.
203. Brookmeyer C.E. Multimodality imaging after liver transplant: top 10 important complications / C.E. Brookmeyer, S. Bhatt, E.K. Fishman, S. Sheth // *RadioGraphics*. — 2022. — Vol. 42. — № 3. — P. 702–721. — DOI: 10.1148/rg.210108.
204. op den Dries S. Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures / op den Dries

- S., Westerkamp A.C., Karimian N. et al. // J. Hepatol. — 2014. — Vol. 60. — № 6. — P. 1172–1179. — DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.010.
205. Lin T.-S. Strategies and outcomes of multiple bile duct reconstruction in living donor liver transplantation / T.-S. Lin, S.M.B. Santos, Y.-S. Lee et al. // Liver Transplantation. — 2026. — Online ahead of print, 2 Feb. — DOI: 10.1097/LVT.0000000000000807.
206. Восканян С.Э. Билиарные анастомотические стриктуры после трансплантации правой доли печени от живого родственного донора: опыт одного трансплантационного центра / С.Э. Восканян, М.В. Попов, А.И. Артемьев и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2021. — № 2. — С. 5–13. — DOI: 10.17116/hirurgia20210215.
207. Ким Э.Ф. Клиническо-хирургические вопросы прижизненного донорства фрагментов печени / Э.Ф. Ким, С.А. Бекбауов, Т.М. Ашуба и др. // Трансплантология. — 2009. — № 1. — С. 5–12. — DOI: 10.23873/2074-0506-2009-0-1-5-12.
208. Lee K.W. High hilar dissection: new technique to reduce biliary complication in living donor liver transplantation / K.W. Lee, J.W. Joh, S.J. Kim et al. // Liver Transplantation. — 2004. — Vol. 10. — № 9. — P. 1158–1162. — DOI: 10.1002/lt.20230.
209. Kasahara M. Novel technique for pediatric living donor liver transplantation in patients with portal vein obstruction: the «pullout technique» / M. Kasahara, K. Sasaki, H. Uchida et al. // Pediatric Transplantation. — 2018. — Vol. 22. — № 8. — P. e13297. — DOI: 10.1111/petr.13297.
210. Carollo V. Bile duct anatomical variations: Relevance for liver division and preparing left split liver grafts for pediatric transplantation: Cohort study / Carollo V., di Francesco F., Ricotta C. et al. // Int. J. Surg. — 2021. — Vol. 90. — P. 105979. — DOI: 10.1016/j.ijssu.2021.105979.

211. Dong V. Continuous renal replacement therapy and survival in acute liver failure: a systematic review and meta-analysis / V. Dong, A.M. Robinson, J.C. Dionne et al. // *Journal of Critical Care*. — 2024. — Vol. 81. — P. 154513. — DOI: 10.1016/j.jcrc.2023.154513.
212. Шабунин А.В. Гипотермическая оксигенированная перфузионная консервация при трансплантации печени от доноров с расширенными критериями / А.В. Шабунин, О.Б. Лоран, Д.Ю. Пушкарь и др. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2024. — Т. 26. — № 2. — С. 63–72. — DOI: 10.15825/1995-1191-2024-2-63-72.
213. Пат. № 2812592 С9 Рос. Федерация, МПК А61В 17/00, А61М 1/00. Система и способ вспомогательного кровообращения при хирургических вмешательствах на печени : пат. № 2023118479 : заявл. 13.07.2023 : опубл. 30.01.2024 / Д.М. Бондаренко, А.Г. Сдвигова, С.И. Зубенко и др. ; патентообладатель ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.
214. Berumen J. Liver retransplantation: how much is too much? / J. Berumen, A. Hemming // *Clin. Liver Dis*. — 2017. — Vol. 21. — № 2. — P. 435–447. — DOI: 10.1016/j.cld.2016.12.013.
215. Connor A.A. Modern outcomes after liver retransplantation: a single-center experience / A.A. Connor, A. Saharia, C.M. Mobley et al. // *Transplantation*. — 2023. — Vol. 107. — № 7. — P. 1513–1523. — DOI: 10.1097/TP.0000000000004500.
216. Rosen H.R. A model to predict survival following liver retransplantation / H.R. Rosen, J.P. Madden, P. Martin // *Hepatology*. — 1999. — Vol. 29. — № 2. — P. 365–370. — DOI: 10.1002/hep.510290221.
217. Terry V. Survival outcomes following liver retransplantation (reSOFT) score: a model predicting survival after adult liver retransplantation / V. Terry, C.R. Christmann, S. Kamepalli et al. // *Liver Transplantation*. — 2025. — Vol. 31. — № 7. — P. 906–915. — DOI: 10.1097/LVT.0000000000000549.

218. Emond J.C. Hepatic hemodynamics and portal flow modulation: the A2ALL experience / J.C. Emond, N.P. Goodrich, J.J. Pomposelli et al. // *Transplantation*. — 2017. — Vol. 101. — № 10. — P. 2375–2384. — DOI: 10.1097/TP.0000000000001823.
219. Brüggenwirth I.M.A. The Liver Retransplantation Risk Score: a prognostic model for survival after adult liver retransplantation / Brüggenwirth I.M.A., Werner M.J.M., Adam R. et al. // *Transpl Int*. — 2021. — Vol. 34. — № 10. — P. 1928–1937. — DOI: 10.1111/tri.13956.
220. Plessi C. Challenges in Pediatric Liver Retransplantation: A Technical Perspective / Plessi C., Tambucci R., Reding R. et al. // *Children (Basel)*. — 2024. — Vol. 11. — № 9. — P. 1079. — DOI: 10.3390/children11091079.
221. Минина М.Г. Предикторы стеатоза у доноров печени / М.Г. Минина, Д.В. Воронов, А.А. Невредимов и др. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2022. — Т. 24. — № 4. — С. 118–123. — DOI: 10.15825/1995-1191-2022-4-118-123.
222. Минина М.Г. Неконтролируемые доноры органов с внегоспитальной остановкой кровообращения. Обзор литературы / М.Г. Минина, П.А. Дроздов, В.М. Севостьянов и др. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2024. — Т. 26. — № 1. — С. 130–139. — DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-130-139.
223. Karvellas C.J. Intraoperative continuous renal replacement therapy during liver transplantation: a pilot randomized-controlled trial (INCEPTION) / C.J. Karvellas, S. Taylor, D. Bigam et al. // *Can J Anaesth*. — 2019. — Vol. 66. — № 10. — P. 1151–1161. — DOI: 10.1007/s12630-019-01454-0.
224. Hannon V. The Association Between Vena Cava Implantation Technique and Acute Kidney Injury After Liver Transplantation / Hannon V., Kothari R.P., Zhang L. et al. //

- Transplantation. — 2020. — Vol. 104. — № 11. — P. e308–e316. — DOI: 10.1097/TP.0000000000003331.
225. Schmitz V. Different cava reconstruction techniques in liver transplantation: piggyback versus cava resection / Schmitz V., Schoening W., Jelkmann I. et al. // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* — 2014. — Vol. 13. — № 3. — P. 242–249. — DOI: 10.1016/s1499-3872(14)60250-2.
226. Wiering L. Hospitalization Before Liver Transplantation Predicts Posttransplant Patient Survival: A Propensity Score–Matched Analysis / L. Wiering, R. Öllinger, J. Kruppa et al. // *Liver Transplantation.* — 2020. — Vol. 26. — № 5. — P. 628–639. — DOI: 10.1002/lt.25748.
227. Michard B. Pretransplant Intensive Care Unit Management and Selection of Grade 3 Acute-on-Chronic Liver Failure Transplant Candidates / Michard B., Artzner T., Deridder M. et al. // *Liver Transpl.* — 2022. — Vol. 28. — № 1. — P. 17–26. — DOI: 10.1002/lt.26280.
228. Elgendy H. Outcome of critically-ill children after living-donor liver transplant / Elgendy H., El Moghazy W.M., Nafady-Hego H. et al. // *Exp Clin Transplant.* — 2015. — Vol. 13. — № Suppl 1. — P. 100–107.
229. Ng V. Liver retransplantation in children: a SPLIT database analysis of outcome and predictive factors for survival / Ng V., Anand R., Martz K. et al. // *Am J Transplant.* — 2008. — Vol. 8. — № 2. — P. 386–395. — DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.02056.x.
230. Moosburner S. Over 30 Years of Pediatric Liver Transplantation at the Charité—Universitätsmedizin Berlin / S. Moosburner, L. Wiering, S. Gül-Klein et al. // *Journal of Clinical Medicine.* — 2022. — Vol. 11. — № 4. — P. 900. — DOI: 10.3390/jcm11040900.
231. Kuramitsu K. A Multicenter Japanese Survey Assessing the Long-term Outcomes of Liver Retransplantation Using Living Donor Grafts / K. Kuramitsu, T. Fukumoto, H.

- Egawa et al. // Transplantation. — 2020. — Vol. 104. — № 4. — P. 754–761. — DOI: 10.1097/TP.0000000000002958.
232. Valentino P.L. Outcomes of pediatric candidates for liver retransplantation in the modern era: Strategies are needed to avoid waitlist mortality in the United States / Valentino P.L., Blondet N.M., Perkins J.D. et al. // Liver Transplantation. — 2025. — Vol. 31. — № 8. — P. 1031–1041. — DOI: 10.1097/LVT.0000000000000570.
233. Junger H. Good outcomes after repeated pediatric liver retransplantations: A justified procedure even in times of organ shortage / Junger H., Knoppke B., Schurr L. et al. // Pediatric Transplantation. — 2024. — Vol. 28. — № 2. — P. e14699. — DOI: 10.1111/petr.14699.
234. Yoon P.D. Outcomes of Adult Liver Retransplantation: A Canadian National Database Analysis / Yoon P.D., Patel M.S., Murillo Perez C.F. et al. // Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2022. — Vol. 2022. — P. 1–9. — DOI: 10.1155/2022/9932631.
235. Lee S. Long-Term Survival Outcomes beyond the First Year after Liver Transplantation in Pediatric Acute Liver Failure Compared with Biliary Atresia: A Large-Volume Living Donor Liver Transplantation Single-Center Study / S. Lee, N.J. Yi, E.S. Han et al. // Journal of Clinical Medicine. — 2022. — Vol. 11. — № 24. — P. 7480. — DOI: 10.3390/jcm11247480.
236. Martinez M. Vascular thrombosis after pediatric liver transplantation: Is prevention achievable? / Martinez M., Kang E., Beltramo F. et al. // Journal of Liver Transplantation. — 2023. — Vol. 12. — P. 100185. — DOI: 10.1016/j.liver.2023.100185.
237. Moughames E. Recipient Survival among Living Donor vs. Deceased Donor Liver Transplants for Acute Liver Failure in the United States / E. Moughames, M. Gurakar, A. Khan et al. // Journal of Clinical Medicine. — 2024. — Vol. 13. — № 6. — P. 1729. — DOI: 10.3390/jcm13061729.

238. Leonis M.A. Four Biomarkers Linked to Activation of Cluster of Differentiation 8-Positive Lymphocytes Predict Clinical Outcomes in Pediatric Acute Liver Failure / Leonis M.A., Miethke A.G., Fei L. et al. // *Hepatology*. — 2021. — Vol. 73. — № 1. — P. 233–246. — DOI: 10.1002/hep.31271.
239. Verhagen M.V. Utility of Preoperative Computed Tomography–Based Body Metrics in Relation to Postoperative Complications in Pediatric Liver Transplantation Recipients / M.V. Verhagen, S. Levolger, J.B. Hulshoff et al. // *Liver Transplantation*. — 2021. — Vol. 27. — № 12. — P. 1779–1787. — DOI: 10.1002/lt.26205.
240. Hong S.K. Outcomes of Pediatric Liver Transplantation in Korea Using Two National Registries / S.K. Hong, N.J. Yi, K.C. Yoon et al. // *Journal of Clinical Medicine*. — 2020. — Vol. 9. — № 11. — P. 3435. — DOI: 10.3390/jcm9113435.
241. Jain A.K. Outcomes following liver transplantation in young infants: Data from the SPLIT registry / A.K. Jain, R. Anand, S. Lerret et al. // *American Journal of Transplantation*. — 2021. — Vol. 21. — № 3. — P. 1113–1127. — DOI: 10.1111/ajt.16236.
242. Neto J.S. The impact of low recipient weight [$\leq 7\text{kg}$] on long-term outcomes in 1078 pediatric living donor liver transplantations / J.S. Neto, P. Chapchap, F.H. Feier et al. // *Journal of Pediatric Surgery*. — 2022. — Vol. 57. — № 12. — P. 955–961. — DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2022.05.014.
243. Sakamoto S. The Outcomes of Portal Vein Reconstruction With Vein Graft Interposition in Pediatric Liver Transplantation for Small Children With Biliary Atresia / S. Sakamoto, H. Uchida, T. Kitajima et al. // *Transplantation*. — 2020. — Vol. 104. — № 1. — P. 90–96. — DOI: 10.1097/TP.0000000000002793.
244. Dalzell C. Living Donor Liver Transplantation vs. Split Liver Transplantation Using Left Lateral Segment Grafts in Pediatric Recipients: An Analysis of the UNOS Database / C. Dalzell, P.A. Vargas, K. Soltys et al. // *Transplant International*. — 2022. — Vol. 35. — P. 10437. — DOI: 10.3389/ti.2022.10437.

245. Lu Y.G. Living Donor Liver Transplantation in Children: Perioperative Risk Factors and a Nomogram for Prediction of Survival / Y.G. Lu, Z.Y. Pan, S. Zhang et al. // *Transplantation*. — 2020. — Vol. 104. — № 8. — P. 1619–1626. — DOI: 10.1097/TP.0000000000003056.
246. Moussaoui D. Early complications after liver transplantation in children and adults: Are split grafts equal to each other and equal to whole livers? / D. Moussaoui, C. Toso, A. Nowacka et al. // *Pediatric Transplantation*. — 2017. — Vol. 21. — № 4. — P. e12908. — DOI: 10.1111/petr.12908.
247. McElroy L.M. An appraisal of technical variant grafts compared to whole liver grafts in pediatric liver transplant recipients: Multicenter analysis from the SPLIT registry / McElroy L.M., Martin A.E., Feldman A.G. et al. // *Pediatric Transplantation*. — 2023. — Vol. 27. — № 1. — P. e14415. — DOI: 10.1111/petr.14415.
248. Diamond I.R. Impact of graft type on outcome in pediatric liver transplantation: a report From Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) / Diamond I.R., Fecteau A., Millis J.M. et al. // *Annals of Surgery*. — 2007. — Vol. 246. — № 2. — P. 301–310. — DOI: 10.1097/SLA.0b013e3180caa415.
249. Goetz M. Biological abdominal wall expansion in pediatric liver recipients after transplantation with large-for-size organs / Goetz M., Jurczyk M., Grothues D. et al. // *Pediatric Transplantation*. — 2023. — Vol. 27. — № 1. — P. e14405. — DOI: 10.1111/petr.14405.
250. Baumann U. Prognosis of Children Undergoing Liver Transplantation: A 30-Year European Study / U. Baumann, V. Karam, R. Adam et al. // *Pediatrics*. — 2022. — Vol. 150. — № 4. — P. e2022057424. — DOI: 10.1542/peds.2022-057424.
251. Alexopoulos S.P. Effects of recipient size and allograft type on pediatric liver transplantation for biliary atresia / S.P. Alexopoulos, V. Nekrasov, S. Cao et al. // *Liver Transplantation*. — 2017. — Vol. 23. — № 2. — P. 221–233. — DOI: 10.1002/lt.24675.

252. Yoon K.C. Outcomes of Split Liver Transplantation vs Living Donor Liver Transplantation in Pediatric Patients: A 5-Year Follow-Up Study in Korea / K.C. Yoon, S. Song, S. Lee et al. // *Annals of Transplantation*. — 2022. — Vol. 27. — P. e935682. — DOI: 10.12659/AOT.935682.
253. Barshes N.R. The pediatric end-stage liver disease (PELD) model as a predictor of survival benefit and posttransplant survival in pediatric liver transplant recipients / Barshes N.R., Lee T.C., Udell I.W. et al. // *Liver Transplantation*. — 2006. — Vol. 12. — № 3. — P. 475–480. — DOI: 10.1002/lt.20703.
254. Shimata K. A novel scoring system to predict short-term mortality after living donor liver transplantation for acute liver failure / K. Shimata, Y.I. Yoon, T. Hibi et al. // *American Journal of Transplantation*. — 2024. — Vol. 24. — № 10. — P. 1857–1867. — DOI: 10.1016/j.ajt.2024.04.016.
255. Pop T.L. The Role of Predictive Models in the Assessment of the Poor Outcomes in Pediatric Acute Liver Failure / T.L. Pop, C.O. Aldea, D. Delean et al. // *Journal of Clinical Medicine*. — 2022. — Vol. 11. — № 2. — P. 432. — DOI: 10.3390/jcm11020432.
256. Swenson S.M. Impact of the Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) growth failure thresholds on mortality among pediatric liver transplant candidates / S.M. Swenson, J.P. Roberts, S. Rhee, E.R. Perito // *American Journal of Transplantation*. — 2019. — Vol. 19. — № 12. — P. 3308–3318. — DOI: 10.1111/ajt.15552.
257. Bourdeaux C. PELD score and posttransplant outcome in pediatric liver transplantation: a retrospective study of 100 recipients / Bourdeaux C., Tri T.T., Gras J. et al. // *Transplantation*. — 2005. — Vol. 79. — № 9. — P. 1273–1276. — DOI: 10.1097/00007890-200505150-00060.
258. Rana A. Survival Outcomes Following Pediatric Liver Transplantation (Pedi-SOFT) Score: A Novel Predictive Index / A. Rana, Z.S. Pallister, J.J. Guiteau et al. //

- American Journal of Transplantation. — 2015. — Vol. 15. — № 7. — P. 1855–1863. — DOI: 10.1111/ajt.13190.
259. Bastos-Neves D. Risk factors, surgical complications and graft survival in liver transplant recipients with early allograft dysfunction / D. Bastos-Neves, P.R.O. Salvalaggio, M.D. Almeida // *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. — 2019. — Vol. 18. — № 5. — P. 423–429. — DOI: 10.1016/j.hbpd.2019.02.005.
260. Курабекова Р.М. Прогностическая значимость гормона роста при трансплантации печени детям раннего возраста / Р.М. Курабекова, О.В. Силина, О.М. Цирульникова и др. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2023. — Т. 25. — № 2. — С. 140–147. — DOI: 10.15825/1995-1191-2023-2-140-147.
261. Toby T.K. Proteoforms in Peripheral Blood Mononuclear Cells as Novel Rejection Biomarkers in Liver Transplant Recipients / T.K. Toby, M. Abecassis, K. Kim et al. // *American Journal of Transplantation*. — 2017. — Vol. 17. — № 9. — P. 2458–2467. — DOI: 10.1111/ajt.14359.
262. Ningappa M. A network-based approach to identify expression modules underlying rejection in pediatric liver transplantation / M. Ningappa, S.A. Rahman, B.W. Higgs et al. // *Cell Reports Medicine*. — 2022. — Vol. 3. — № 4. — P. 100605. — DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100605.
263. Duong N. The impact of the gut microbiome on liver transplantation / N. Duong, J.S. Bajaj // *Current Opinion in Organ Transplantation*. — 2021. — Vol. 26. — № 6. — P. 587–594. — DOI: 10.1097/MOT.0000000000000930.
264. Qin T. The role of the gut microbiome in graft fibrosis after pediatric liver transplantation / T. Qin, J. Fu, H.J. Verkade // *Human Genetics*. — 2021. — Vol. 140. — № 5. — P. 709–724. — DOI: 10.1007/s00439-020-02221-8.

265. Grignaffini F. The Use of Artificial Intelligence in the Liver Histopathology Field: A Systematic Review / F. Grignaffini, F. Barbuto, M. Troiano et al. // *Diagnostics*. — 2024. — Vol. 14. — № 4. — P. 388. — DOI: 10.3390/diagnostics14040388.
266. Wan P. GRWR Correlates with the Metabolism of Tacrolimus after Pediatric Living Donor Liver Transplantation According to Donor CYP3A5 Polymorphism / P. Wan, Y. Hou, B. Qiu et al. // *BioMed Research International*. — 2022. — Vol. 2022. — № 1. — P. 7647754. — DOI: 10.1155/2022/7647754.
267. Ladd A.D. Donor and recipient genetic variants in drug metabolizing enzymes and transporters affect early tacrolimus pharmacokinetics after liver transplantation / A.D. Ladd, I. Angeli-Pahim, D. Lewis et al. // *Scientific Reports*. — 2025. — Vol. 15. — № 1. — P. 23508. — DOI: 10.1038/s41598-025-09296-1.
268. Цирульникова О.М. Фиброз нативной печени у детей – реципиентов печени: связь с генетическим полиморфизмом гена TGFB1 / О.М. Цирульникова, О.Е. Гичкун, Р.М. Курабекова и др. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2024. — Т. 26. — № 4. — С. 166–170. — DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-166-170.
269. Chongo G. Use of machine learning models for the prognostication of liver transplantation: A systematic review / G. Chongo, J. Soldera // *World Journal of Transplantation*. — 2024. — Vol. 14. — № 1. — P. 88891. — DOI: 10.5500/wjt.v14.i1.88891.
270. Gotlieb N. The promise of machine learning applications in solid organ transplantation / N. Gotlieb, A. Azhie, D. Sharma et al. // *Digital Medicine*. — 2022. — Vol. 5. — № 1. — P. 89. — DOI: 10.1038/s41746-022-00637-2.