

ОТЗЫВ

**официального оппонента, академика Российской академии наук,
доктора медицинских наук, профессора Шабунина Алексея Васильевича
на диссертацию Монахова Артёма Рашидовича на тему:
«Прогностическое моделирование и оптимизация результатов
трансплантации печени у детей», представленную на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14 –
трансплантология и искусственные органы**

Актуальность

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения детей с терминальной стадией заболеваний печени и обеспечивает наилучшие результаты отдаленной выживаемости для соответствующих пациентов. По оценочным данным в мире ежегодно выполняется около 2700 пересадок печени детям; в Российской Федерации более 90 % этих операций обеспечивает ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, на клинической базе которого выполнено настоящее исследование.

Трансплантация печени у детей по совокупности нерешённых проблем не уступает таковой у взрослых: преобладают холестатические заболевания и метаболические нарушения, широко применяются трансплантация левой латеральной секции от живого родственного донора и сплит-трансплантаты, значительную часть реципиентов составляют дети раннего возраста с малой массой тела, что меняет структуру риска и исключает прямой перенос прогностических инструментов, созданных для взрослой популяции.

Предоперационная стратификация риска — необходимое условие выбора типа трансплантата, хирургической тактики и особенностей периоперационного ведения. Вместе с тем шкалы PELD и MELD, включая версию MELD 3.0, создавались для приоритизации пациентов в листе ожидания, а не для прогноза посттрансплантационных исходов: систематическое сравнение моделей SOFT, P-SOFT, LTRS, BAR и D-MELD

показало значения AUC для 90-дневной летальности в диапазоне 0,56–0,66. Наиболее разработанная педиатрическая номограмма ASPELT требует данных, не входящих в рутинный клинический минимум, и не валидирована на европейской и российской популяциях; единственная опубликованная модель машинного обучения для детей опирается на ранние постоперационные биомаркеры, а не на дооперационные параметры.

По опыту взрослой трансплантационной программы ГБУЗ «ММНКИЦ им. С.П. Боткина» ДЗМ могу подтвердить, что формализованная оценка риска в системе «донор — реципиент» во взрослой трансплантации органов давно стала элементом повседневной клинической работы; отсутствие сопоставимого валидированного инструмента в трансплантации печени у детей воспринимается особенно остро. Возрастающие требования к объективизации хирургических решений и рациональному использованию донорского ресурса позволяют считать тему диссертационного исследования Монахова А.Р. актуальной и своевременной.

Научная новизна исследования

Работа отличается существенной научной новизной.

Впервые на одноцентровой когорте из 837 детей — реципиентов трансплантата печени дана численная оценка прогностической информативности шкал PELD и MELD для прогноза 90-дневной выживаемости: значение AUC ROC составило 0,655 в обучающей и 0,543 в независимой временной валидационной выборке, что не достигает общепринятого порога клинической применимости ($AUC\ ROC \geq 0,70$).

Впервые выделены шесть независимых дооперационных предикторов 90-дневной летальности у детей — реципиентов трансплантата печени: повторная трансплантация (ОШ = 8,63), использование сплит-/редуцированного трансплантата от посмертного донора (ОШ = 5,63), пребывание реципиента в отделении реанимации к моменту операции (ОШ = 4,10), острая печеночная недостаточность как показание к операции, масса тела ребенка не более 6 кг и балл PELD или MELD более 23.

Впервые разработана и валидирована оригинальная балльная шкала прогнозирования 90-дневной выживаемости ПАЛИТРА (Педиатрическая Атрибутивная Лабораторно-Инструментальная Риск-Аналитика) с показателями дискриминации AUC ROC 0,735 в обучающей и 0,736 в валидационной выборке. Шкала создана исключительно для детей (0–18 лет), ориентирована на 90-дневный исход и опирается на стандартно доступные дооперационные параметры.

Впервые на основе разработанной модели предложен клинико-хирургический алгоритм с дифференцированной тактикой для трёх групп риска, ассоциированных с ожидаемой 90-дневной выживаемостью ($\geq 95\%$ / $\geq 85\%$ / $\geq 60\%$).

Впервые формализованы технические решения по модификации факторов высокого риска: этапное закрытие брюшной полости с вакуум-ассистированными системами у реципиентов массой тела ≤ 6 кг (рост 90-дневной выживаемости в подгруппе до 93,3 %); модификация портальной реконструкции при гипоплазии воротной вены (частота тромбозов и стенозов 0,8 %); оригинальный способ вспомогательного кровообращения при острой печеночной недостаточности (патент Российской Федерации RU 2 812 592 C9).

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы определяется тем, что предложенная шкала преодолевает методологические ограничения существующих моделей: в отличие от PELD и MELD она ориентирована на посттрансплантационный исход, а не на лист ожидания, в отличие от ASPELT — на ранний 90-дневный исход, в отличие от моделей машинного обучения — оперирует исключительно дооперационными рутинными показателями. Строгое следование стандартам TRIPOD и PROBAST делает работу методическим ориентиром для последующих прогностических исследований в отечественной трансплантологии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что разработанный инструмент позволяет клиницисту до операции количественно оценить риск 90-дневной летальности и выбрать тактику, соответствующую категории риска: тип трансплантата, стратегию закрытия брюшной полости, объем периоперационного мониторинга и интенсивность ведения. Отдельно отмечу обоснованное включение в практические рекомендации технологий машинной перфузии (HOPE, NMP) при сочетании факторов риска и при использовании маргинальных органов, что согласуется с опытом нашего центра по гипотермической оксигенированной перфузионной консервации.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику хирургического отделения № 2 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и в программу подготовки клинических ординаторов, аспирантов и слушателей кафедры трансплантологии и искусственных органов Сеченовского Университета; они могут быть предложены для использования в других трансплантационных центрах России, а методология построения модели представляет интерес и для взрослых трансплантационных программ.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

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

Достоверность результатов исследования обеспечена большим объемом клинических наблюдений, данными современных лабораторных и инструментальных исследований. В работе обоснованно использованы сложные статистические методы анализа и оценки исследуемых параметров.

Разработка и валидация модели выполнены в соответствии с требованиями стандарта TRIPOD, методологическое качество оценено по инструменту PROBAST; применены однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ, LASSO-регуляризация, сегментированная регрессия, ROC-анализ, оценка калибровки, бутстрэп-анализ, кросс-валидация и анализ кривой принятия решений (Decision Curve Analysis); расчеты выполнены в среде R. Применённый комплекс методов соответствует современным стандартам прогностических исследований и близок подходам, применяемым при создании систем поддержки принятия врачебных решений.

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

Основные положения работы доложены на Всероссийских съездах трансплантологов (2022, 2024), Российских национальных конгрессах «Трансплантация и донорство органов» (2021, 2023, 2025), конгрессах ILTS, в том числе Joint International Congress of ILTS, ELITA & LICAGE (2022, доклад отмечен премией Young Investigator Award), и 30-м конгрессе The Transplantation Society (2024). Апробация диссертации проведена на заседании объединенной научной конференции научных и клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России 12 мая 2026 г. (протокол № 10).

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертация изложена на 272 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка

литературы, включающего 270 источников, из которых 40 — отечественные и 230 — зарубежные. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 45 рисунками.

Во введении обоснованы актуальность, новизна и практическая значимость исследования. Цель, задачи и положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно, замечаний нет.

Глава «Обзор литературы» написана хорошим языком, содержит всеобъемлющие сведения об истории педиатрической трансплантации печени и принципах построения и оценки качества прогностических моделей (стандарты PROGRESS, TRIPOD, CHARMS, понятия дискриминации и калибровки). Обоснованно показан дефицит специализированных педиатрических инструментов дооперационного прогноза раннего исхода, что определило направление собственного исследования автора.

Глава «Материалы и методы исследования» посвящена описанию дизайна работы, детальным характеристикам обучающей ($n = 701$) и валидирующей ($n = 136$) групп, стандартной хирургической технике и методам статистического анализа.

В третьей главе представлены этапы разработки прогностической модели ПАЛИТРА. Обучающая выборка проанализирована по 53 параметрам, непрерывные переменные переведены в категориальную форму методом сегментированной регрессии; по результатам однофакторного анализа отобраны 19 переменных ($p < 0,2$), многофакторный анализ с последующей LASSO-регуляризацией позволил выделить шесть независимых предикторов и рассчитать их весовые коэффициенты: ретрансплантация — 2,3 балла; острая печеночная недостаточность и пребывание в отделении реанимации — по 1,3 балла; сплит-/редуцированный трансплантат — 0,9 балла; масса тела ≤ 6 кг и балл PELD/MELD > 23 — по 0,7 балла. Обоснованы три группы риска — низкий (балл $< 0,8$), умеренный (0,8–1,6) и высокий (балл $> 1,6$) — с 90-дневной выживаемостью в обучающей выборке 96,0 %, 89,0 % и 61,7 % соответственно.

В четвертой главе приведены результаты валидации модели. Во внешней временной валидационной выборке значение AUC ROC составило 0,736 при полном воспроизведении градиента выживаемости по группам риска (96,6 %; 85,7 %; 66,7 %). Трёхкратная кросс-валидация показала средний AUC ROC 0,739, бутстрэп-анализ (1000 итераций) — 0,734 (95 % ДИ 0,662–0,803), общая точность классификации — 86 %; калибровочный анализ подтвердил высокое согласие предсказанных и наблюдаемых вероятностей, а анализ кривой принятия решений — преимущество шкалы над PELD/MELD в клинически значимом диапазоне пороговых вероятностей.

В пятой главе систематизирован собственный хирургический опыт автора в подгруппах высокого риска: у реципиентов с массой тела ≤ 6 кг ($n = 77$) этапное закрытие брюшной полости с вакуум-ассистированной лапаростомой обеспечило 90-дневную выживаемость 93,3 %; у пациентов до 1 года с гипоплазией воротной вены ($n = 244$) модифицированная портальная реконструкция выполнена в 97,5 % случаев при частоте сосудистых осложнений 0,8 %; при сплит-/редуцированных трансплантациях ($n = 70$) 90-дневная выживаемость составила 81,3 %; для пациентов с острой печеночной недостаточностью стандартизован оригинальный способ вспомогательного кровообращения (патент RU 2 812 592 C9).

Обсуждению результатов посвящена шестая глава. Выполнено последовательное сопоставление модели ПАЛИТРА со шкалами PELD и MELD, номограммой ASPELT, моделями P-SOFT и SOFT, шкалой BAR, индексами DRI и ET-DRI, моделями ID2EAL и Survival Benefit; дана клиническая интерпретация каждого из шести предикторов, изложен алгоритм принятия решений и намечены перспективы дальнейших исследований, включая внешнюю многоцентровую валидацию и переход к динамической многофазной стратификации риска.

Главы собственных исследований написаны научным языком, материал изложен логично, подробно и четко. Выводы диссертации соответствуют цели и задачам работы, подтверждены достаточным количеством

фактического материала, их достоверность не вызывает сомнений. Практические рекомендации следуют из результатов диссертационной работы, сформулированы корректно и логично, их значимость для практики очевидна.

По теме диссертации автором опубликовано 68 научных работ, в том числе 14 статей в международных рецензируемых журналах, индексируемых Scopus, Web of Science и PubMed (включая 8 статей в изданиях, индексируемых PubMed/MEDLINE), 18 статей в российских рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки России, 13 работ в материалах международных и 19 — в материалах российских конференций, а также 2 главы в учебниках и монографиях, в том числе глава в издании Oxford University Press (2022). Получены 2 патента Российской Федерации на изобретения, в том числе патент RU 2 812 592 C9 «Система и способ вспомогательного кровообращения при хирургических вмешательствах на печени». Результаты исследований доложены на международных и всероссийских конгрессах и конференциях и отмечены премией ILTS Young Investigator Award (2022), что подтверждает их признание научным сообществом.

Основные положения и научные результаты диссертации отражены в публикациях в полном объеме и отвечают требованиям, предъявляемым к опубликованию результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Автореферат

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В качестве дискуссионных положений, не умаляющих достоинств работы, отмечу следующее.

1. Дискуссионным представляется вопрос о пределе дискриминационной способности модели, опирающейся исключительно на

дооперационные параметры: целесообразно было бы оценить прирост точности прогноза при последовательном включении донорских и интраоперационных переменных в многофазную модель, намеченную автором в качестве перспективы.

2. Модель разработана и валидирована на материале одного центра; целесообразно было бы подтвердить ее воспроизводимость в ходе многоцентровой внешней валидации, в том числе на когортах зарубежных педиатрических программ.

3. Для широкого распространения шкалы в клинической практике целесообразно было бы предусмотреть ее программную реализацию — расчетный модуль (калькулятор) с перспективой интеграции в медицинские информационные системы по аналогии с системами поддержки принятия врачебных решений.

Указанные замечания не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

Заключение

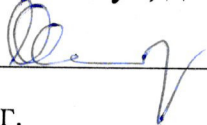
Диссертация Монахова Артёма Рашидовича на тему «Прогностическое моделирование и оптимизация результатов трансплантации печени у детей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14 — трансплантология и искусственные органы, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена важная научная проблема предоперационной стратификации риска и персонализации хирургической тактики для улучшения результатов трансплантации печени у детей, имеющая существенное значение для клинической трансплантологии.

По актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Монахова А.Р. соответствует требованиям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней (постановление

Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а также требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации», утвержденного приказом директора от 12.02.2021 № 70/8, а ее автор, Монахов Артём Рашидович, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы.

Официальный оппонент:

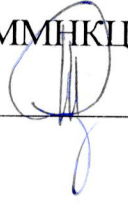
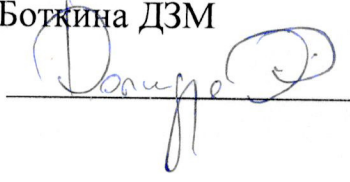
Директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, главный хирург и эндоскопист Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий кафедрой хирургии, трансплантологии и прикладной онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор

 / Шабунин Алексей Васильевич /
« 26 » 08 2026 г.

Подпись академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Шабунина А.В. заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ



 /  /

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы

Адрес: 125284, г. Москва, пр-д 2-й Боткинский, д. 5

Телефон: +7 (495) 945-26-16; Электронная почта: glavbotkin@zdrav.mos.ru