

Сравнительный анализ моделей, прогнозирующих риск раннего неблагоприятного исхода трансплантации печени от посмертного донора: ретроспективное одноцентровое исследование

А.И. Сушков[✉], М.В. Попов, В.С. Рудаков, Д.С. Светлакова, А.Н. Пашков, А.С. Лукьянчикова, М. Муктаржан, К.К. Губарев, В.Е. Сюткин, А.И. Артемьев, С.Э. Восканян

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

[✉] Автор, ответственный за переписку: Александр Игоревич Сушков, канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, sushkov.transpl@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Риск ранней утраты трансплантата определяет особенности и план анестезиологического пособия, интенсивной терапии и, в целом – целесообразность выполнения пересадки печени. Различные прогностические модели и критерии получили широкое распространение за рубежом, однако до настоящего времени не были валидированы российскими центрами трансплантации.

Цель. Оценить применимость и точность наиболее распространенных моделей, прогнозирующих риск раннего неблагоприятного исхода трансплантации печени от посмертного донора.

Материал и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование включены данные о 131 трансплантации печени посмертного донора, выполненной последовательно в период с мая 2012 г. по январь 2023 г. Для каждого наблюдения рассчитаны индексы DRI, SOFT, D-MELD, BAR, MEAF, L-GrAFT, EASE, ABC, проверено соответствие критериям ранней дисфункции EAD. В зависимости от возможности расчета показателей и их значений по отношению к известным точкам отсечения сформированы исследуемые группы, для которых рассчитаны 1-, 3-, 6- и 12-месячная выживаемость трансплантатов. Проведено сравнение прогноза с реально наступившими исходами, рассчитаны чувствительность, специфичность, F1-score и C-index.

Результаты. При оценке риска 1- и 3-месячной утраты трансплантата модели, учитывающие только предоперационные параметры, продемонстрировали относительно невысокую прогностическую значимость: DRI (F1-score: 0,16; C-index: 0,54), SOFT (F1-score: 0,42; C-index: 0,64), D-MELD (F1-score: 0,30; C-index: 0,58), BAR (F1-score: 0,23; C-index: 0,57). Послеоперационные индексы MEAF (F1-score: 0,44; C-index: 0,74) и L-GrAFT (F1-score: 0,32; C-index: 0,65) были применимы для 96%, ABC (F1-score: 0,29; C-index: 0,71) – для 91%, EASE (F1-score: 0,26; C-index: 0,80) – для 89% случаев. Относительный риск утраты трансплантата в течение 30 дней при развитии ранней дисфункции, соответствующей критериям EAD составил 5,2 (95%ДИ: 3,4–8,1; $p < 0,0001$), F1-score: 0,64; C-index: 0,84. Использование локально установленных граничных значений для шкал SOFT (11 баллов) и L-GrAFT (-0,87) повысило их прогностическую значимость: F1-score: 0,46 и 0,63, C-index: 0,69 и 0,87 соответственно.

Выводы. Рассмотренные модели могут применяться для оценки рисков ранней утраты трансплантата печени, однако их прогностическая значимость невысока. Разработка собственной модели в рамках многоцентрового российского исследования, а также поиск новых объективных методов оценки состояния донорской печени представляются перспективными направлениями будущих работ.

Ключевые слова: трансплантация печени, выживаемость трансплантата, прогностические модели, ранняя дисфункция трансплантата, первично нефункционирующий трансплантат

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Сушков А.И., Попов М.В., Рудаков В.С., Светлакова Д.С., Пашков А.Н., Лукьянчикова А.С. и др. Сравнительный анализ моделей, прогнозирующих риск раннего неблагоприятного исхода трансплантации печени от посмертного донора: ретроспективное одноцентровое исследование. *Трансплантология*. 2023;15(3):312–333. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-312-333>

© Сушков А.И., Попов М.В., Рудаков В.С., Светлакова Д.С., Пашков А.Н., Лукьянчикова А.С., Муктаржан М., Губарев К.К., Сюткин В.Е., Артемьев А.И., Восканян С.Э., 2023

Comparative analysis of models predicting the risks of early poor outcome of deceased-donor liver transplantation: a retrospective single-center study

A.I. Sushkov✉, M.V. Popov, V.S. Rudakov, D.S. Svetlakova, A.N. Pashkov, A.S. Lukianchikova, M. Muktarzhan, K.K. Gubarev, V.E. Syutkin, A.I. Artemyev, S.E. Voskanyan

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency,
23, Marshal Novikov St., Moscow 123098 Russia

✉Corresponding author: Alexander I. Sushkov, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, sushkov.transpl@gmail.com

Abstract

Rationale. The risk of early graft loss determines the specifics and plan of anesthesiological assistance, intensive therapy, and overall the feasibility of liver transplantation. Various prognostic models and criteria have become widespread abroad; however, Russian transplant centers have not yet validated them.

Objective. To evaluate the applicability and accuracy of the most common models predicting the risks of early adverse outcomes in liver transplantation from deceased donors.

Material and methods. A retrospective single-center study included data on 131 liver transplantations from deceased donors performed between May 2012 and January 2023. For each observation, DRI, SOFT, D-MELD, BAR, MEAF, L-GrAFT, and EASE indices were calculated, and compliance with an early allograft dysfunction criteria was verified. Depending on the possibility of calculating the indicators and their values relative to known cutoff points, the study groups were formed, and 1-, 3-, 6-, and 12-month graft survival rates were calculated. The forecast was compared with the actual outcomes, and sensitivity, specificity, F1-score, and C-index were calculated.

Results. When assessing the risk of 1- and 3-month graft loss, models using only preoperative parameters demonstrated relatively low prognostic significance: DRI (F1-score: 0.16; C-index: 0.54), SOFT (F1-score: 0.42; C-index: 0.64), D-MELD (F1-score: 0.30; C-index: 0.58), and BAR (F1-score: 0.23; C-index: 0.57). Postoperative indices of MEAF (F1-score: 0.44; C-index: 0.74) and L-GrAFT (F1-score: 0.32; C-index: 0.65) were applicable in 96%, those of ABC (F1-score: 0.29; C-index: 0.71) in 91%, and EASE (F1-score: 0.26; C-index: 0.80) in 89% of cases. The relative risk of 30-days graft loss in case of EAD was 5.2 (95% CI: 3.4–8.1; $p < 0.0001$), F1-score: 0.64, and C-index: 0.84. Using locally established cutoff values for SOFT (11 points) and L-GrAFT (–0.87) scores increased their prognostic significance: F1-score: 0.46 and 0.63, C-index: 0.69 and 0.87, respectively.

Conclusion. The analyzed models can be used to assess the risks of early liver graft loss; however, their prognostic significance is not high. Developing a new model in a multicenter Russian study, as well as searching for new objective methods to assess the state of the donor liver are promising directions for future work.

Keywords: liver transplantation, graft survival, prognostic models, early allograft dysfunction, primary non-function graft

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Sushkov AI, Popov MV, Rudakov VS, Svetlakova DS, Pashkov AN, Lukianchikova AS, et al. Comparative analysis of models predicting the risks of early poor outcome of deceased-donor liver transplantation: a retrospective single-center study. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(3):312–333. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-312-333>

АЛТ – аламинотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГГТ – глутамилтранспептидаза
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск
ПБХ – первичный билиарный холангит
ПНФТ – первично нефункционирующий трансплантат
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
РДТ – ранняя дисфункция трансплантата

Введение

Трансплантация для многих пациентов с тяжелыми заболеваниями печени является

эффективным способом лечения, позволяющим не только увеличить продолжительность жизни [1, 2], но и ее качество [3]. При этом индивидуальный прогноз определяется широким набором

факторов, их сочетаниями, взаимным влиянием, а также значимостью, меняющейся в зависимости от этапа перитрансплантационного процесса [4–6].

Преобладание количества пациентов, нуждающихся в трансплантации, над количеством доступных донорских органов является объективной реальностью и определяет важность оптимального использования ограниченного донорского ресурса [7]. Глобальной целью является одновременная минимизация смертности среди ожидающих пересадку и максимальное увеличение выживаемости реципиентов [8, 9].

В течение последнего десятилетия количество ежегодно выполняемых в Российской Федерации трансплантаций печени от посмертных доноров увеличилось более чем в три раза: со 139 операций в 2012 г. до 455 в 2021 г., что закономерно привело к расширению листов ожидания: с 488 до 2272 пациентов за тот же период времени [10]. Таким образом, задачи оценки пригодности и целесообразности трансплантации печени потенциального посмертного донора, выбора из листа ожидания пациента, для которого пересадка конкретного органа будет сопровождаться наилучшим соотношением риска и пользы, прогнозирования непосредственных исходов операций, быстрой диагностики начальной функции трансплантата приобретают все большую актуальность.

В течение последних 10–15 лет разработаны и активно используются в клинической практике индексы, расчет которых позволяет устанавливать индивидуальные предоперационные риски трансплантации печени:

- Donor Risk Index (DRI) [11],
- Survival Outcomes Following Liver Transplantation (SOFT) [12],
- D-MELD [13],
- Balance of Risk (BAR) [14],
- Eurotransplant Donor Risk Index (ET-DRI) [15].

Также предложены модели, прогнозирующие непосредственные исходы трансплантаций с учетом данных о течении ближайшего (3–10 дней) посттрансплантационного периода:

- Model for Early Allograft Function Scoring (MEAF) [16],
- Liver Graft Assessment Following Transplantation risk score (L-GrAFT) [17],
- Early Allograft Failure Simplified Estimation score (EASE) [18],

– AST, Bilirubin & Coagulation factor (ABC) [19].

Широкое распространение в исследовательских работах получили, предложенные K. Olthoff et al. критерии ранней дисфункции пересаженной печени (Early Allograft Dysfunction, EAD) [20]. При разработке данных критериев в отличие от перечисленных выше прогностических моделей был использован принципиально иной методологический подход. Авторы пересмотрели определение ранней дисфункции пересаженной печени в эпоху использования шкалы MELD для аллокации донорских органов. В качестве комбинации переменных, составивших критерии, были отобраны ранее известные объективные посттрансплантационные параметры, отражающие основные компоненты дисфункции: цитолиз (АСТ), холестаз (общий билирубин) и коагулопатию (МНО). Новые граничные значения также не устанавливались. То есть при формулировке этих критериев не использовались методы статистического, например, регрессионного анализа. Результаты проведенного многоцентрового исследования показали, что развитие ранней дисфункции трансплантата (РДТ) сопряжено со статистически значимо повышенным риском утраты трансплантатов (относительный риск – ОР=7,4; 95% ДИ [3,4;16,3]; $p<0,0001$) и смерти реципиентов (ОР=10,7; 95% ДИ [3,6;31,9]; $p<0,0001$) через 6 месяцев после операции. Это определило целесообразность изучения применимости и прогностической значимости критериев EAD на собственной когорте реципиентов печени.

Несмотря на то что отечественные авторы при характеристике отдельных серий операций иногда приводят значения некоторых индексов (чаще всего – DRI и частота EAD), вопрос об их прогностической ценности и в целом адекватности использования не изучался.

Цель. Оценка применимости и точности существующих моделей, прогнозирующих риски раннего неблагоприятного исхода трансплантации печени от посмертного донора.

Материал и методы

Дизайн исследования

В одноцентровое ретроспективное исследование включена информация о 131 последовательно выполненной в период с мая 2012 г. по январь 2023 г. пересадке печени от посмертного донора. Сведения о характеристиках доноров, реципиентов, особенностях посттрансплантаци-

онного периода и исходах операций получены из локального регистра трансплантаций печени. В качестве конечной точки (исхода) рассматривали утрату трансплантата печени, датой исхода считали день наступления смертельного исхода или ретрансплантации.

Анализ разделен на две части: в первой рассматриваются предоперационные модели DRI, SOFT, D-MELD, BAR; во второй – послеоперационные MEAF, L-GrAFT, EASE, ABC. В связи с тем, что критерии ранней дисфункции трансплантата (EAD) исходно были предложены в качестве «мягкой» конечной точки для клинических исследований их прогностическое значение анализируется отдельно. Расчет индекса ET-DRI [15] не проводился, так как данная модель учитывает уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) донора, и сведения об этом лабораторном параметре, не входящем в перечень рутинных обследований, имелись менее чем в половине наблюдений.

Если рассчитанные значения превышали граничные, то наблюдения относили к группе высокой вероятности неблагоприятного раннего исхода, если ниже, то риск ранней утраты трансплантата считали (условно) низким. Для этого были выбраны известные и (или) ранее использованные в подобных работах точки отсечения для каждой из моделей:

- DRI $\geq 1,8$ [11, 21],
- SOFT ≥ 16 [12, 22],
- D-MELD ≥ 1600 [13, 23],
- BAR ≥ 18 [14, 23, 24],
- MEAF > 8 [16, 24],
- L-GrAFT $> 1,3$ [17, 24],
- EASE > 0 [18, 24],
- ABC ≥ 2 [24].

Далее сопоставляли прогноз моделей с реально наступившими исходами. Наблюдения, для которых расчет того или иного индекса был невозможен из-за утраты трансплантата до окончания периода сбора необходимых данных, относили к третьей группе, которую обозначали "N/A".

Исследуемая (валидационная) когорта наблюдений

Период регистрации исходов ограничивали одним годом после трансплантации. К моменту анализа с даты выполнения 131 операции (100%) прошло более 3 месяцев, 126 операций (96%) – более 6 месяцев, 120 операций (92%) – один год и более. Количество утраченных и функциониру-

ющих трансплантатов для отдельных временных точек в течение первого года приведено на рис. 1.

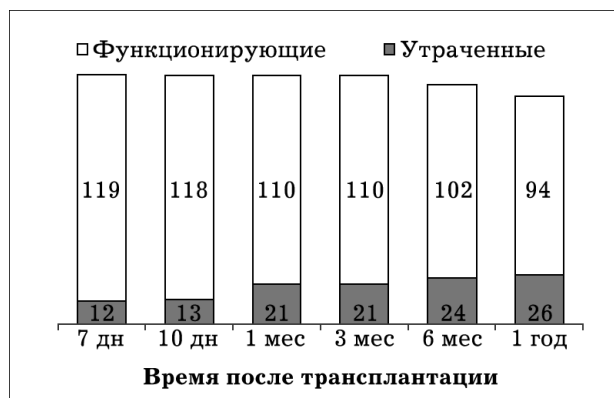


Рис. 1. Соотношение количества функционирующих и утраченных трансплантатов печени в зависимости от срока после операции

Fig. 1. The ratio of the number of functioning liver allografts to the number of the lost ones considering the period after surgery

Из 26 трансплантатов, утраченных за первый год после пересадки, 21 случай (81%) произошел в течение первого месяца. В связи с тем, что с 31-го по 90-й день ни одной потери зарегистрировано не было, то результаты всех расчетов, проведенных для срока в 1 месяц, будут аналогичны и для срока в 3 месяца.

Структура причин, приведших к утрате трансплантатов в течение первого месяца после операции, была в высокой степени гетерогенна. Тем не менее, все случаи возможно распределить на четыре группы:

1) *Первично нефункционирующий трансплантат (ПНФТ) (n=5)*. Во всех случаях наблюдалась типичная клиническая и лабораторная картина: критическая нестабильность гемодинамики после пуска кровотока, тяжелая коагулопатия, массивное диффузное кровотечение, анурия, лактат-ацидоз, гипогликемия, подъем уровня аминотрансфераз выше 3000 Ед/л. В 4 наблюдениях смертельный исход наступил на 1-е–3-и сутки после операции, в одном наблюдении на 3-й день выполнена успешная ретрансплантация.

2) *Ретрансплантация пациентам с высоким MELD (n=6)*. На фоне тяжелой дисфункции ранее пересаженной печени (от 27 до 40 баллов по шкале MELD) в 3 случаях, когда ретрансплантация выполнялась в ранние сроки после первичной операции, состояние пациентов дополнительно усугублялось недавно перенесенной хирургической травмой, острым почечным повреждением,

сопровождалось необходимостью в продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и вазопрессорной поддержке. У 3 пациентов, оперированных в отдаленные сроки, ретрансплантации были сопряжены с технически осложненной гепатэктомией, что приводило к значимому увеличению длительности операции и потребности в массивной трансфузии компонентов крови. Смертельные исходы в данной группе наступили на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности в интервале от 2 до 20 суток.

3) *Массивная интраоперационная кровопотеря (n=3)*. Все пациенты этой группы имели в анамнезе неоднократные хирургические вмешательства и, как следствие, – выраженный спаечный процесс в верхнем этаже брюшной полости (“frozen abdomen”), что в сочетании с портальной гипертензией и большим количеством венозных коллатералей крайне осложняло гепатэктомию. Реперфузия трансплантатов происходила в неоптимальных гемодинамических условиях. Два реципиента умерли через сутки после операции, клиническая картина соответствовала ПНФТ, однако именно «первичный» характер нефункционирования представлялся крайне маловероятным. У 3-го пациента неразрешившаяся дисфункция трансплантата осложнилась развитием сепсиса, смертельный исход наступил на 24-й день.

4) *Прогрессирующая полиорганная недостаточность и сепсис на фоне тяжелой дисфункции трансплантата (n=7)*. Несмотря на наличие у пациентов данной группы исходно тяжелой дисфункции трансплантатов, непосредственно печеночная недостаточность не носила жизнеугрожающего характера, однако определяла потребность в продленной ИВЛ и вазопрессорной поддержке, трансфузиях больших объемов свежезамороженной плазмы. Во всех наблюдениях отмечалось прогрессирующее острое почечное повреждение, часто требующее проведения сеансов вено-венозной гемодиализации. Универсальным осложнением была пневмония. Эскалация антимикробной терапии и регулярные санационные бронхоскопии были малоэффективны, что приводило к генерализации инфекционного процесса и усугублению полиорганной недостаточности, которая и становилась причиной смертельных исходов, наступивших в интервале от 7 до 30 дней после операции.

Статистическая обработка данных

Количественные переменные представляли в виде медианы, дополнительно указывая либо минимальное и максимальное значения, когда именно они представляли клиническую значимость либо интерквартильный размах. Для качественных признаков приводили абсолютные частоты и относительные частоты, выраженные в процентах. Определение значимости различий по количественным и качественным переменным в двух независимых выборках проводили с использованием непараметрического двустороннего критерия Манна–Уитни и двустороннего точного критерия Фишера соответственно. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,050$. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Различия в выживаемости в двух независимых группах оценивали с помощью теста Log-rank и считали их статистически значимыми при $p < 0,050$.

Для оценки адекватности прогностических моделей рассчитывали их параметры: чувствительность, специфичность, F1-score и C-index. Для поиска новых оптимальных для анализируемой когорты наблюдений, точек отсечения проводили ROC-анализ с максимизацией по F1-score.

Расчеты проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 12 (StatSoft Inc., США) и Jamovi версия 2.3.21.0 (Jamovi project, <https://www.jamovi.org>) с дополнительными модулями “Survival”, “meddecide” и “PPDA”.

Результаты

Характеристики валидационной когорты в целом, а также групп наблюдений, сформированных в зависимости от достижения конечной точки в течение месяца после трансплантации, приведены в табл. 1.

В группе реципиентов, утративших трансплантаты в раннем послеоперационном периоде, статистически значимо чаще выполнялись ретрансплантации, операции носили urgentный характер, а состояние пациентов перед операцией при оценке по шкалам MELD и MELD-Na было тяжелее. Характеристики доноров и трансплантатов были сопоставимы. Потребность в больших объемах гемотрансфузии, увеличение продолжительности операций, а также более частое развитие реперфузионного синдрома были ассоциированы с последующей утратой трансплантатов.

*Предоперационные модели
(DRI, SOFT, D-MELD, BAR)*

Значения параметров, необходимых для расчета предоперационных прогностических индексов, были доступны для всех наблюдений. За исключением DRI абсолютные величины рассчитанных значений статистически значимо отличались между группами (рис. 2).

При сравнении групп по частоте наблюдений, для которых рассчитанные индексы превышали

принятые граничные значения, наблюдалась та же картина: для всех моделей кроме DRI были установлены статистически значимые различия (табл. 2).

Анализ выживаемости трансплантатов в группах, сформированных в зависимости от значений предоперационных индексов, показал, что все рассмотренные модели, кроме DRI, могут использоваться для оценки риска утраты пересаженной печени в сроки до 12 месяцев (рис. 3).

Таблица 1. Характеристики валидационной когорты и групп наблюдений, сформированных в зависимости от исходов операций

Table 1. Characteristics of the validation cohort and the study groups formed with regard to surgery outcomes

Параметр	Все наблюдения (n=131)	Функционирующие трансплантаты (n=110)	Утрата трансплантата в течение первого месяца (n=21)	p
Характеристики реципиентов				
Возраст, лет	49 [40;57] (20–72)	51 [41;57] (24–72)	44 [40;52] (20–66)	0,194
Мужской пол, n (%)	86 (66)	69 (63)	17 (81)	0,135
Основные показания к операциям, n (%)				
Цирроз печени вирусной этиологии	38 (29)	34 (31)	4 (19)	0,431
Гепатоцеллюлярная карцинома	29 (22)	25 (23)	4 (19)	1,000
ПБХ / ПСХ	15 (12)	11 (10)	4 (19)	0,507
Ретрансплантация	12 (9)	6 (6)	6 (29)	0,004
Ургентная трансплантация, n (%)	7 (5)	2 (2)	5 (24)	0,001
MELD, баллы	14 [11;19] (6–46)	14 [11;18] (6–46)	17 [14;26] (7–40)	0,014
MELD-Na, баллы	17 [12;21] (6–46)	16 [11;20] (6–46)	19 [16;28] (7–40)	0,013
Характеристики доноров и трансплантатов				
Возраст, лет	48 [37;58] (18–67)	48 [37;58] (18–65)	47 [37;56] (20–67)	0,948
Мужской пол, n (%)	81 (61,8)	69 (62,7)	12 (57,1)	0,455
ОНМК – причина смерти донора, n (%)	104 (79,4)	86 (78,2)	18 (85,7)	0,564
Натрий, ммоль/л	148 [142;154] (124–178)	147 [142;154] (124–178)	152 [145;158] (136–163)	0,156
АСТ, Ед/л	31 [20;55] (7–426)	31 [20;47] (7–200)	47 [25;68] (18–426)	0,061
АЛТ, Ед/л	27 [18;40] (6–278)	27 [18;40] (6–183)	35 [19;64] (11–278)	0,329
Длительность ИВЛ, сут	2 [1;3] (1–9)	2 [1;3] (1–9)	2 [2;3] (1–6)	0,905
Холодовая ишемия, ч	8,5 [7,1;10,0] (1,9–15,0)	8,3 [7,1;9,7] (1,9–13,5)	9,0 [7,5;11,0] (3,0–15,0)	0,115
Особенности операций				
Продолжительность вмешательства, ч	7,5 [6,5;8,0] (3,0–16,5)	7,0 [6,5;8,0] (3,0–12,5)	8,0 [7,0;9,9] (4,0–16,5)	0,033
Тепловая ишемия, мин	45 [38;50] (14–70)	45 [38;50] (14–70)	45 [33;48] (22–57)	0,531
Гемотрансфузия, мл	1180 [720;1830] (0–11644)	1017 [685;1581] (0–5500)	2460 [1190;3471] (300–11644)	< 0,001
Реперфузионный синдром*, n (%)	19 (15)	11 (10)	8 (38)	0,003

Примечания: * – падение среднего артериального давления более чем на 30% ниже базального уровня, превышающего по длительности одну минуту и развивающегося в течение первых 5 минут после реперфузии трансплантата печени; АЛТ – аламино-транфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПБХ – первичный билиарный холангит; ПСХ – первичный склерозирующий холангит

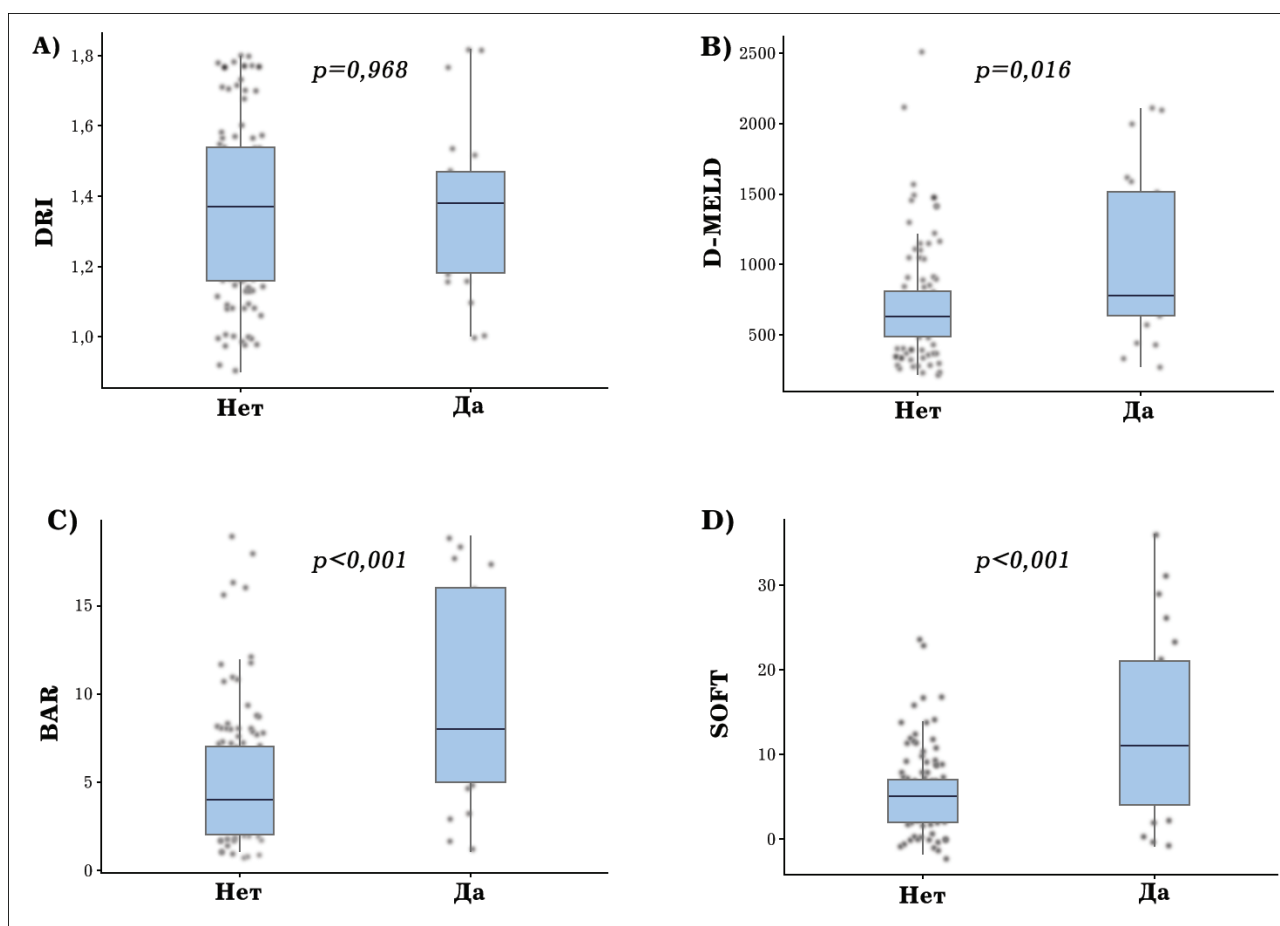


Рис. 2. Значения предоперационных индексов (А) DRI, (В) D-MELD, (С) BAR и (D) SOFT, рассчитанные в зависимости от исхода пересадки печени: «Нет» – трансплантат функционирует более 1 месяца, «Да» – трансплантат утрачен в течение первого месяца

Fig. 2. The values of preoperative indices: (A) DRI, (B) D-MELD, (C) BAR, and (D) SOFT calculated with regard to the liver transplantation outcome: "No" denotes the graft functioning for more than 1 month, "Yes" denotes the graft lost within the first month

Таблица 2. Частота превышения пороговых значений DRI, D-MELD, BAR и SOFT в зависимости от 30-дневного исхода пересадки печени

Table 2. The frequency of exceeding the DRI, D-MELD, BAR and SOFT cut-off values with regard to the 30-day outcome of liver transplant

Параметр	Все наблюдения (n=131)	Функционирующие трансплантаты (n=110)	Утрата трансплантата в течение первого месяца (n=21)	p
DRI $\geq 1,80$, n (%)	4 (3,1)	2 (1,8)	2 (9,5)	0,120
D-MELD ≥ 1600 , n (%)	6 (4,6)	2 (1,8)	4 (19,0)	0,006
BAR ≥ 18 , n (%)	5 (3,8)	2 (1,8)	3 (14,3)	0,029
SOFT ≥ 16 , n (%)	12 (9,2)	5 (4,5)	7 (33,3)	< 0,001

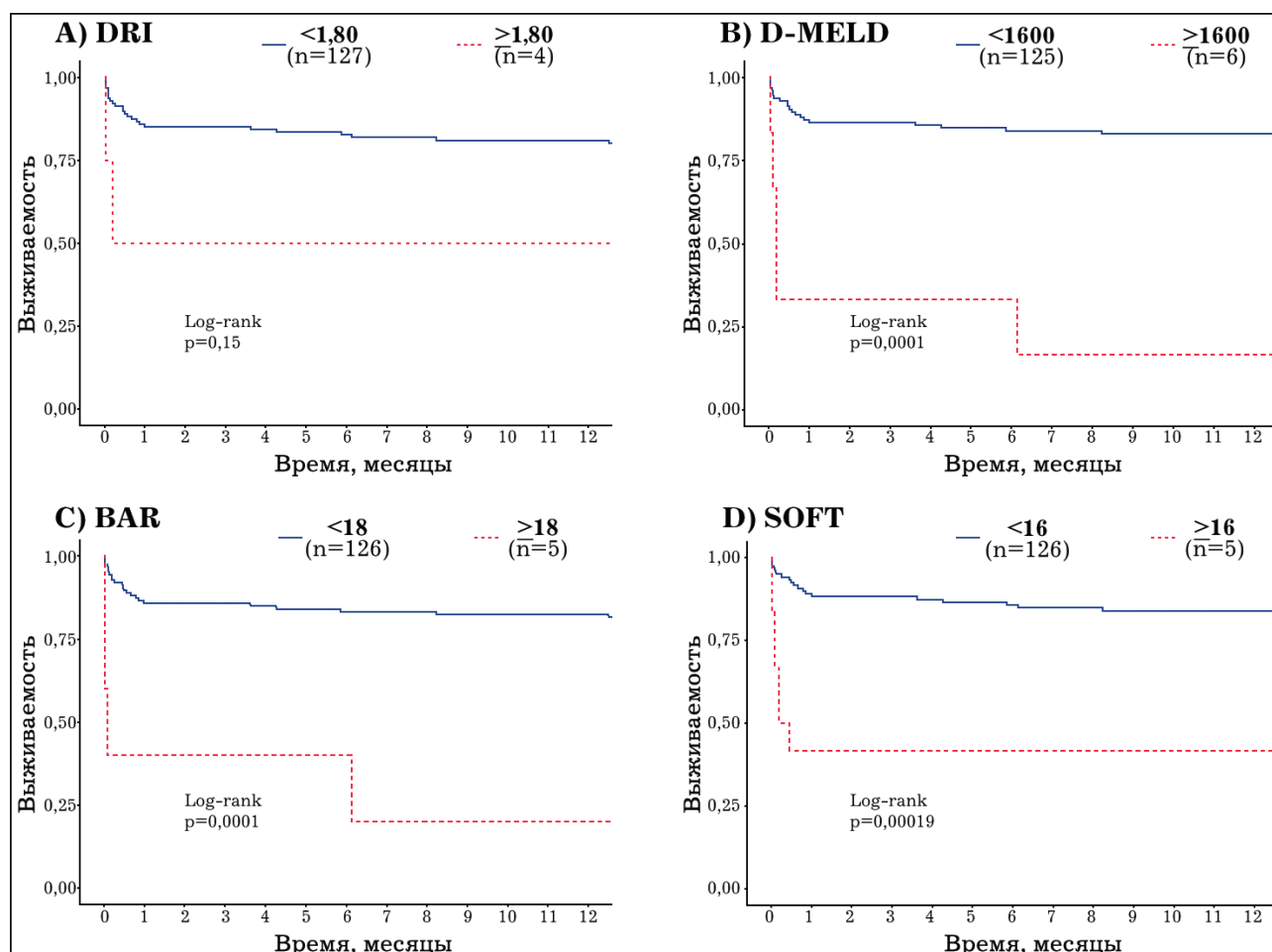


Рис. 3. Выживаемость трансплантатов печени в зависимости от значений (А) DRI, (В) D-MELD, (С) BAR и (D) SOFT. Синие сплошные кривые – ниже граничного значения, красные пунктирные кривые – выше граничного значения
Fig. 3. Liver graft survival as a function of (A) DRI, (B) D-MELD, (C) BAR and (D) SOFT values. Blue solid curves mean "below the cut-off value"; red dotted curves mean "above the cut-off value"

Послеоперационные модели (MEAF, L-GrAFT, EASE, ABC)

Для расчета послеоперационных прогностических индексов требуются результаты лабораторных тестов, выполненных не ранее 24 часов после завершения операции до 3-х (MEAF), 7-х (L-GrAFT, ABC) или 10-х (EASE) суток. Это ограничивает применимость данных моделей в случае потери трансплантата ранее указанных сроков. Так, значения MEAF и L-GrAFT не удалось рассчитать для 7, ABC – для 12, а EASE – для 14 наблюдений.

Значения всех послеоперационных индексов в группе пациентов, утративших трансплантаты в раннем послеоперационном периоде, оказались статистически значимо выше, чем в наблюдени-

ях, где пересаженная печень функционировала один месяц и более (рис. 4).

При анализе частоты превышения установленных граничных значений в зависимости от достижения конечной точки в отличие от трех других, модель EASE не продемонстрировала статистически значимых различий (табл. 3).

Различия в расчетной выживаемости трансплантатов при разделении на группы в зависимости от достижения граничных значений для всех послеоперационных моделей оказались статистически значимыми (рис. 5). При этом ожидаемо наихудшие показатели были в группе наблюдений, где невозможно было рассчитать значения индексов (N/A).

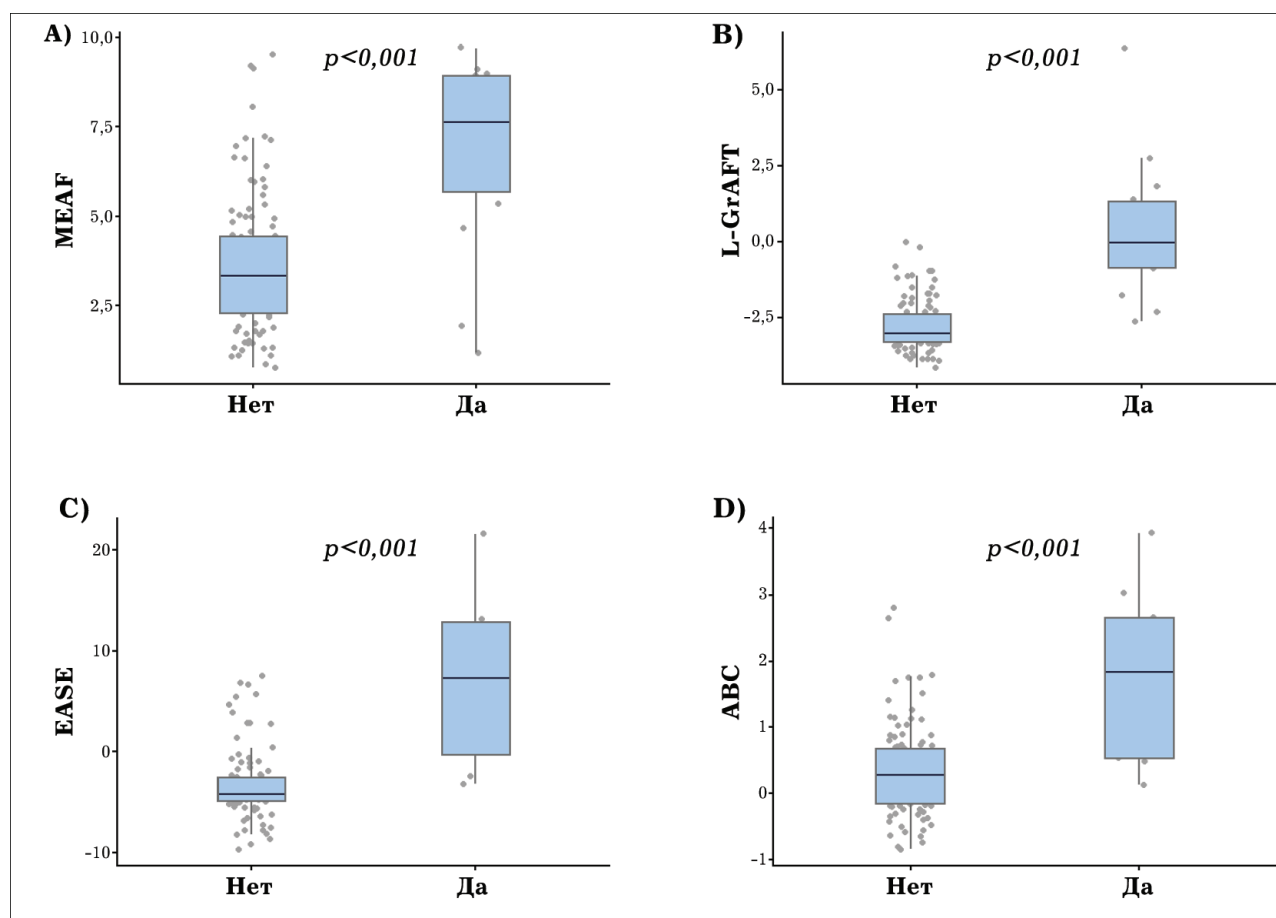


Рис. 4. Значения послеоперационных индексов (А) MEAF, (В) L-GrAFT, (С) EASE и (D) ABC, рассчитанные в зависимости от исхода пересадки печени: «Нет» – трансплантат функционирует более 1 месяца, «Да» – трансплантат утрачен в течение первого месяца

Fig. 4. The values of postoperative indices: (A) MEAF, (B) L-GrAFT, (C) EASE, and (D) ABC calculated with regard to the liver transplantation outcome: "No" denotes the graft functioning for more than 1 month, "Yes" denotes the graft lost within the first month

Таблица 3. Частота превышения пороговых значений MEAF, L-GrAFT, EASE и ABC в зависимости от исхода пересадки печени

Table 3. The frequency of exceeding the MEAF, L-GrAFT, EASE and ABC cut-off values with regard to the outcome of liver transplantation

Параметр	Все наблюдения (n=131)	Функционирующие трансплантаты (n=110)	Утрата трансплантата в течение первого месяца (n=21)	p
MEAF > 8, n (%)	15 (11,5)	7 (6,4)	6 (28,6)	0,007
EASE > 0, n (%)	17 (13,0)	12 (10,9)	5 (23,8)	0,149
L-GrAFT > 1,3, n (%)	4 (3,1)	0 (0,0)	4 (19,0)	<0,001
ABC ≥ 2, n (%)	6 (4,6)	2 (1,8)	4 (19,0)	0,006

Прогностическое значение ранней дисфункции трансплантата, установленной на основании критериев Olthoff et al. (EAD)

РДТ была диагностирована у 38 реципиентов (29,0%): в группе ранних утрат трансплантатов

в 90,5% случаев (19/21), при функционировании органа более месяца – в 17,3% наблюдений (19/110). Относительный риск утраты трансплантата в течение первого месяца при развитии РДТ составил 5,2 (95% ДИ [3,4;8,1]; $p < 0,0001$).

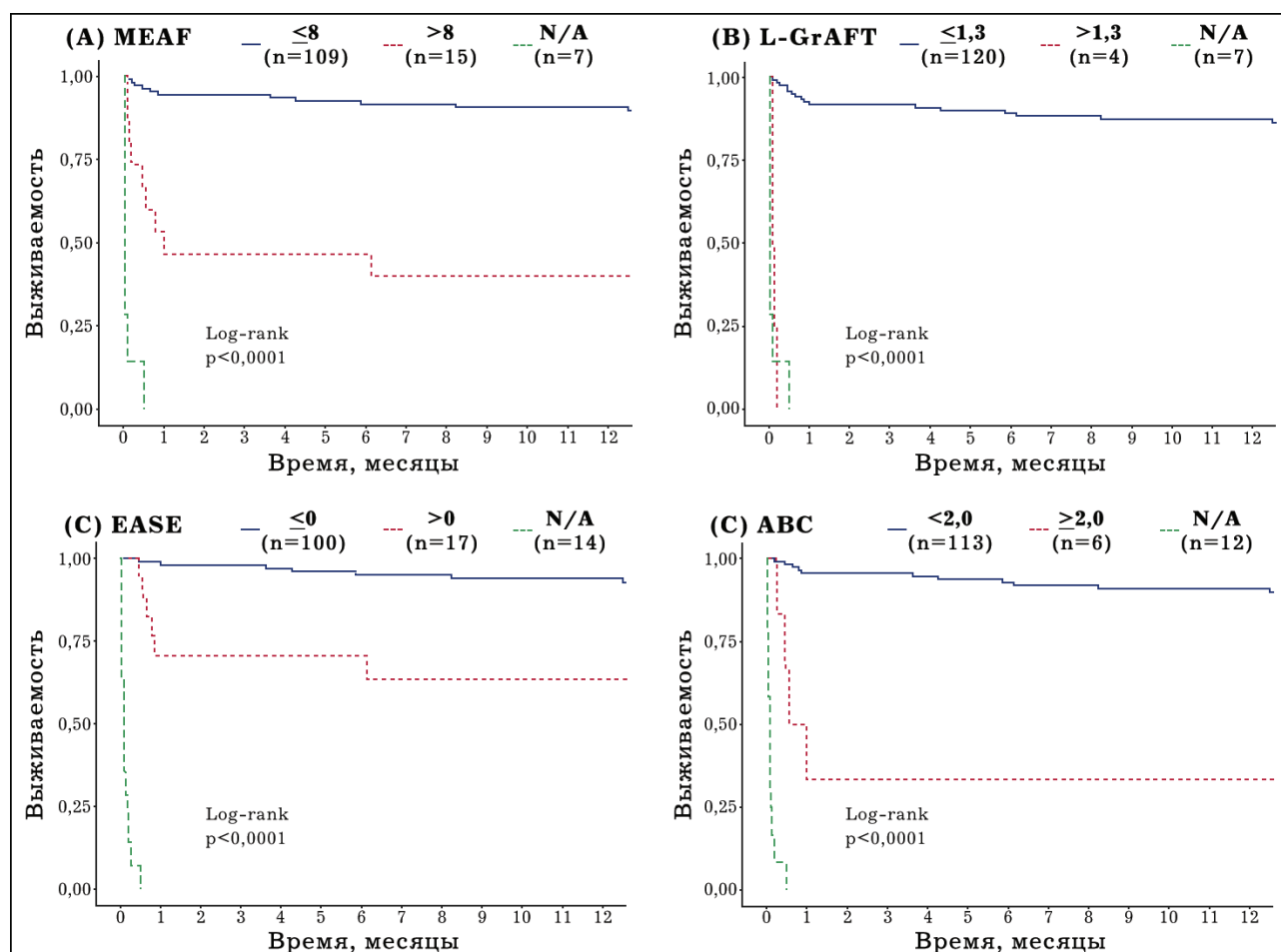


Рис. 5. Выживаемость трансплантатов печени в зависимости от значений (А) MEAF, (В) L-GrAFT, (С) EASE и (D) ABC. Синие сплошные кривые – ниже граничного значения, красные пунктирные кривые – выше граничного значения, зеленые пунктирные кривые – наблюдения, для которых невозможен расчет прогностических индексов

Fig. 5. Liver allograft survival as a function of (A) MEAF, (B) L-GrAFT, (C) EASE and (D) ABC values. Blue solid curves mean "below the cut-off value"; red dotted curves mean "above the cut-off value"; green dotted curves denote the cases for which predictive indices cannot be calculated

Выживаемость трансплантатов в зависимости от развития РДТ представлена на рис. 6.

Сравнительный анализ применимости и прогностической ценности предоперационных, послеоперационных моделей и критериев EAD

Данные, необходимые для расчета значений предоперационных моделей, имелись во всех случаях. Доли наблюдений, для которых был возможен расчет послеоперационных индексов, представлены на рис. 7А (для всей когорты) и на рис. 7В (отдельно для группы ранних утрат трансплантатов).

Проверку на соответствие критериям EAD было возможно провести во всех наблюдениях. При этом для 12 реципиентов (9% от всей когорты и 57% от наблюдений группы ранней утра-

ты трансплантатов) учитывался только уровень АСТ/АЛТ.

Несмотря на то что в модели L-GrAFT используются результаты лабораторных анализов в интервале от 1 до 7 послеоперационного дня, благодаря возможности провести расчет по неполным данным применимость этого индекса была аналогична модели MEAF, для использования которой требуется только трехдневный период наблюдения.

Оценка риска по моделям ABC и EASE была невозможна для 12 и 14 реципиентов соответственно: все пациенты, кроме одного, утратили трансплантаты до 10-го дня после пересадки, в одном наблюдении отсутствовали необходимые

данные для проведения расчета, этот реципиент скончался на 14-й послеоперационный день.

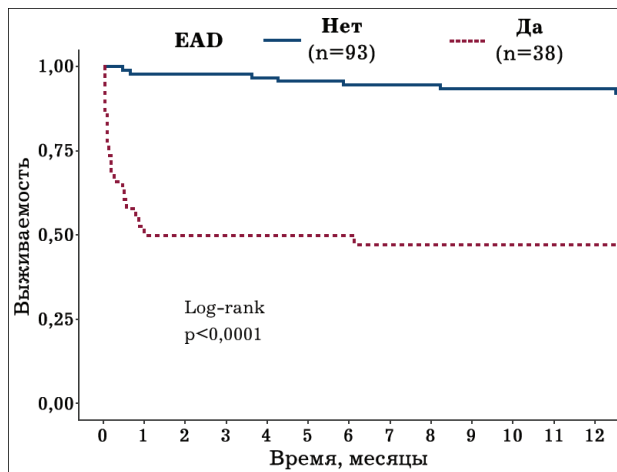


Рис. 6. Выживаемость трансплантатов печени в зависимости от соответствия критериям EAD. Синие сплошные кривые – не соответствуют, красные пунктирные кривые – соответствуют

Fig. 6. Liver allograft survival as a function of meeting the EAD criteria. Blue solid curves denote those not meeting the early allograft dysfunction criteria, red dotted curves denote those meeting them

Таким образом, для всей когорты наблюдений индексы MEAF и L-GrAFT были применимы для 96% случаев, ABC – для 91%, EASE – для 89%. Для группы, где потери трансплантатов наступили в течение первого месяца: MEAF и L-GrAFT – для 67%, ABC – для 43%, EASE – для 33%.

Результаты расчетов метрик, оценивающих прогностическую значимость моделей и критериев, приведены в табл. 4.

Чувствительность всех предоперационных моделей для сроков 1, 3, 6 и 12 месяцев после трансплантации не превысила 33%, показатель F1-score был менее 0,5, а C-index находился в интервале от 0,53 до 0,64. Полученные значения метрик свидетельствуют о низкой прогностической ценности рассмотренных моделей.

Сопоставимые значения чувствительности, специфичности, F1 были получены и для послеоперационных моделей, если анализировались все наблюдения. Исключение из расчетов утрат трансплантатов, произошедших ранее 3 суток (для MEAF), ранее 7 суток (для L-GrAFT и ABC) и ранее 10 суток (для EASE) сопровождалось повышением чувствительности и F1 – значения приведены в круглых скобках в табл. 4. При условии, что утрата трансплантата не произошла до окончания периода сбора данных, точность

прогноза можно считать удовлетворительной для всех послеоперационных моделей.

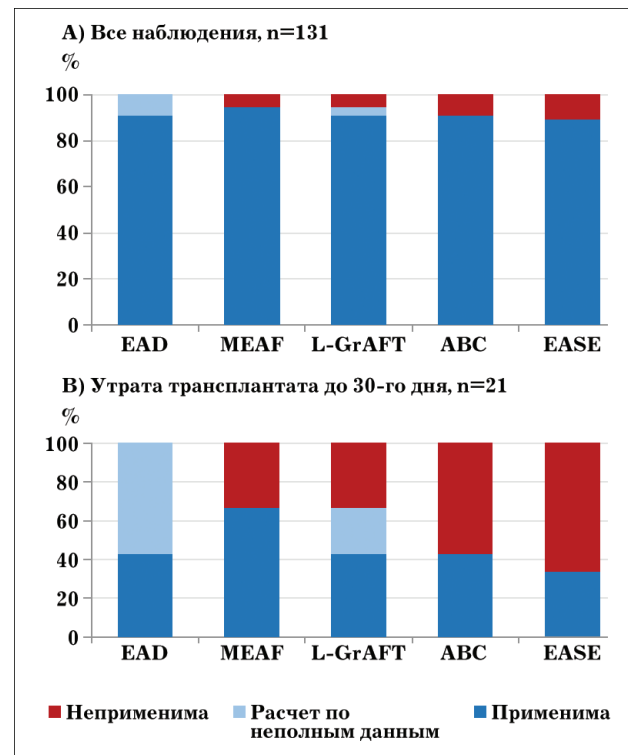


Рис. 7. Применимость послеоперационных прогностических моделей и критериев EAD (А) для всей когорты наблюдений, (В) при утрате трансплантата в течение первых 30 дней

Fig. 7 Applicability of postoperative prognostic models and EAD criteria: (A) to the entire study cohort; (B) for graft loss cases within the first 30 days

Прогностическая значимость развития ранней дисфункции трансплантата печени, соответствующей критериям К.М. Olthoff et al., оказалась существенно выше по сравнению с другими послеоперационными моделями.

Для достижения максимально возможной локальной прогностической значимости моделей дополнительно был проведен поиск новых граничных значений – ROC-анализ с максимизацией по F1-score. Получены следующие значения: $DRI \geq 1,16$, $SOFT \geq 11$, $D-MELD \geq 1424$, $BAR \geq 14$, $MEAF \geq 6,7$, $L-GrAFT \geq -0,87$, $EASE \geq 7$, $ABC \geq 1,83$. Значимое улучшение метрик было получено для SOFT, BAR, MEAF и L-GrAFT (табл. 5).

Таблица 4. Чувствительность, специфичность, F1-score, C-index предоперационных (DRI, SOFT, D-MELD, BAR), послеоперационных (MEAF, L-GrAFT, EASE, ABC) моделей и критериев EAD для прогнозирования утраты трансплантата печени на сроках 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции

Table 4. Sensitivity, specificity, F1-score, C-index of preoperative (DRI, SOFT, D-MELD, BAR), postoperative (MEAF, L-GrAFT, EASE, ABC) models and early allograft dysfunction criteria for predicting liver allograft loss at timepoints of 1, 3, 6 and 12 months after surgery

	DRI	SOFT	D-MELD	BAR	EAD	MEAF	L-GrAFT	EASE	ABC
Граничное значение	≥1,80	≥16	≥1600	≥18		>8	>1,3	>0	≥2
1 (3) месяца									
Чувст. / Спец., %	10/98	33/96	19/98	14/98	91/83	38 (57)/94	19 (29)/100	24 (71)/89	19 (44)/98
F1-score	0,16	0,42	0,30	0,23	0,64	0,44 (0,55)	0,32 (0,44)	0,26 (0,42)	0,29 (0,53)
C-index	0,54	0,64	0,58	0,57	0,84	0,74	0,65	0,80	0,71
6 месяцев									
Чувст. / Спец., %	8/98	29/95	17/98	13/98	79/82	33 (47)/93	17 (24)/100	21 (50)/90	17 (33)/98
F1-score	0,14	0,39	0,27	0,21	0,62	0,41 (0,50)	0,29 (0,38)	0,26 (0,40)	0,27 (0,44)
C-index	0,53	0,62	0,57	0,56	0,79	0,69	0,62	0,70	0,65
12 месяцев									
Чувст. / Спец., %	8/99	27/95	19/99	15/99	77/84	35 (47)/94	15 (21)/100	23 (50)/90	15 (29)/98
F1-score	0,14	0,37	0,31	0,26	0,66	0,44 (0,53)	0,27 (0,35)	0,29 (0,44)	0,25 (0,40)
C-index	0,53	0,61	0,58	0,57	0,79	0,70	0,61	0,70	0,63

Примечание: В круглых скобках указаны значения чувствительности, специфичности и C-index без учета наблюдений, для которых расчет прогностического индекса был невозможен

Таблица 5. Чувствительность, специфичность F1-score, C-index предоперационных (SOFT, BAR), послеоперационных (MEAF, L-GrAFT) моделей для прогнозирования утраты трансплантата печени на сроках 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции при использовании новых граничных значений

Table 5. Sensitivity, specificity, F1-score, C-index of preoperative (SOFT, BAR), and postoperative (MEAF, L-GrAFT) models for predicting liver allograft loss at timepoints of 1, 3, 6, and 12 months after surgery using new cut-off values

	SOFT	BAR	MEAF	L-GrAFT
Граничное значение	≥11	≥14	≥6,7	≥-0,87
1 (3) месяца				
Чувст./Спец., %	52/86	38/96	48 (71)/93	52 (79)/97
F1-score	0,46	0,47	0,51 (0,63)	0,63 (0,79)
C-index	0,69	0,66	0,81	0,87
6 месяцев				
Чувст./Спец., %	46/86	33/95	42 (59)/92	46 (65)/97
F1-score	0,45	0,43	0,48 (0,57)	0,58 (0,71)
C-index	0,65	0,64	0,75	0,80
1 год				
Чувст./Спец., %	46/86	35/96	42 (58)/93	42 (58)/97
F1-score	0,47	0,46	0,50 (0,60)	0,55 (0,67)
C-index	0,65	0,64	0,74	0,77

Таким образом, наилучшей из предоперационных моделей стала SOFT с подобранной точкой отсечения 11 баллов, а среди послеоперационных – L-GrAFT с граничным значением (-0,87). Сравнимую прогностическую ценность продемонстрировали критерии EAD, преимуществом которых является возможность установки диагноза дисфункции до окончания 7-дневного периода наблюдения уже к исходу первых послеоперационных суток на основании уровня аминотрансфераз.

Обсуждение

Использование прогностических моделей при трансплантации органов, в частности печени, преследует две практические цели:

1) выбор из листа ожидания пациента, которому пересадка конкретного донорского органа принесет наибольшую пользу по сравнению с другими кандидатами;

2) пред- и послеоперационная идентификация пациентов, имеющих повышенный риск неблагоприятного исхода трансплантации и нуждающихся в изменении стандартной тактики лечения и наблюдения.

При трансплантации печени существуют два объективных условно непреодолимых обстоятельства, которые определяют первоначальный выбор пациентов для пересадки: несовместимость групп крови донора и кандидата на трансплантацию и антропометрическое несоответствие (превышение) размера донорской печени размеру верхнего этажа брюшной полости. После исключения таких ситуаций выбор пациента осуществляется с учетом индивидуальных рисков смертельного исхода в случае невыполнения операции и в случае использования органа имеющегося актуального или эффективного посмертного донора. Временная глубина оценки этих рисков не превышает один год и, как правило, составляет 1–3 месяца. Операция считается целесообразной при условии, что ее выполнение, по крайней мере, не ухудшит прогноз пациента.

Прогнозирование клинических исходов является нетривиальной мультипараметрической задачей, решение которой лежит в плоскости сопоставления характеристик кандидатов на трансплантацию и донора с ретроспективной когортой наблюдений с известными характеристиками и исходами. Технически это может быть реализовано с помощью различных статистических методов, алгоритмов машинного обучения, искусственных нейронных сетей.

Наиболее распространенной и валидированной на большом количестве наблюдений моделью, прогнозирующей вероятность смертельного исхода пациентов с циррозом печени, является MELD [25], а также ее более поздние модификации – MELD-Na [26] и MELD 3.0 [27]. Во многих странах, в том числе в России, MELD является ключевым показателем определения приоритетности выполнения пересадки печени. Тяжесть состояния пациента перед трансплантацией будет оказывать непосредственное влияние и на ее исход. Не меньший, а во многих случаях существенно больший вклад, будут вносить параметры донорского органа, что также должно учитываться при прогнозировании результата пересадки.

Часто суждение о пригодности органа для трансплантации производится изолированно без учета данных о кандидатах на трансплантацию. Такой подход приемлем и направлен на исключение случаев, когда при выполнении операции, независимо от характеристик реципиента, неблагоприятный исход неизбежен или наступит с очень высокой вероятностью. Тем не менее, для

органов, признанных пригодными для пересадки, сохраняется ненулевая вероятность нефункционирования или первичной (связанной с параметрами донорами) тяжелой дисфункции. Попытка градирировать эту вероятность привела к появлению категорий: «идеальный донор», «стандартный донор», «субоптимальный донор», «донор с расширенными критериями», «маргинальный донор» и т.п. Перечень параметров и их граничные значения, используемые для категоризации, часто выбираются эмпирически или основаны на недостаточных по мощности статистических расчетах.

Концепция Donor Risk Index (DRI), предложенная S. Feng et al. [11] в 2006 г. для оценки вероятности неблагоприятного исхода пересадки печени на основе донорских характеристик, позволила перейти от учета отдельных факторов к количественной оценке риска, который определяется различными их комбинациями. Авторы подчеркивают, что, в конечном счете, решение пойти на риск трансплантации или продолжить ожидание остается за врачами и их пациентами, а DRI является инструментом, позволяющим принять это решение рационально.

Модели SOFT [12], D-MELD [13] и BAR [14] комбинируют в себе как факторы риска кандидатов на трансплантацию, так и факторы донорского органа и, в целом, имеют схожую прогностическую ценность. Важно отметить, что все они были разработаны на данных о трансплантациях печени, выполненных в США и аккумулированных UNOS: SOFT (01.02.2002–01.08.2006; n=21 673), D-MELD (01.01.2003–31.12.2006; n=17 942), BAR (27.12.1987–30.09.2010; n=37 255). Вероятно, именно это обстоятельство может оказывать влияние на точность прогнозирования при использовании этих моделей в других регионах и странах, реализуясь в виде «эффекта страны», аналогичного по сути известному «эффекту центра» [28, 29].

Оценка прогностической ценности предоперационных моделей на собственной когорте наблюдений, в том числе после поиска новых граничных значений, показала, что наилучшей точности можно ожидать при использовании SOFT (C-index 0,69; F1 score 0,46; граничное значение ≥ 11 баллов) и BAR (C-index 0,66; F1 score 0,47; граничное значение ≥ 14 баллов) (рис. 8).

Актуальность прогнозирования исхода трансплантации сохраняется и после окончания операции. Особенности интраоперационного периода,

события ближайших послеоперационных часов и дней могут радикально менять изначальные представления о риске неблагоприятного исхода. Это определяет тактику интенсивной терапии, последующего лечения и наблюдения, а также принятие своевременного решения о ретрансплантации, если иные возможности сохранения жизни реципиента исчерпаны.

Ключевое значение при определении прогноза имеют не абсолютные величины каких-либо параметров в отдельный момент, а их динамика или максимальное значение в течение определенного интервала времени. Рассмотренные нами модели требуют периода наблюдения и сбора данных от 3 суток (MEAF [16]) до 10 дней (EASE [18]) после трансплантации. С одной стороны, увеличение этого срока способствует уточнению прогноза, а с другой ограничивает применимость модели из-за невозможности получить оценку в ситуациях, когда патофизиологические процессы протекают настолько быстро, что приводят к потере трансплантата или смертельному исходу в ближайшие дни после операции. Этот недостаток ярко демонстрируют наши собственные данные. В 21 случае ранней утраты трансплантатов, произошедших в течение первого месяца после операции, хотя бы один из прогностических индексов мог быть рассчитан только для 2/3 наблюдений.

В этой связи следует отдельно выделить индекс L-GrAFT [17]. Несмотря на то что для его расчета требуются данные о ежедневных значениях АСТ, общего билирубина, МНО и количестве тромбоцитов в течение первой послеоперационной недели, модель сконструирована таким образом, что предварительный результат может быть получен уже на 2-е сутки, а дальнейшее внесение данных будет уточнять прогноз.

Это касается и критериев EAD [20]: для установления факта дисфункции требуется соблюдение, по крайней мере, одного из трех условий: уровень АСТ/АЛТ более 2000 Ед/л в интервале от 1-го до 7-го дня, общий билирубин выше 10 мг/дл (171 мкмоль/л) на 7-й день, МНО $\geq 1,6$ – на 7-й день. Таким образом, уровень аминотрансфераз, превышающий граничное значение уже через сутки после трансплантации, позволяет установить диагноз РДТ.

Отметим, что именно критерии EAD, которые по своей сути не являются и не разрабатывались как прогностическая модель, в рассмотренной когорте наблюдений точнее всего оценивали риск потери трансплантата на различных сро-

ках, вплоть до 1 года после операции. Схожую прогностическую ценность продемонстрировала модель L-GrAFT при использовании установленного локально граничного значения (-0,87) (рис. 8).

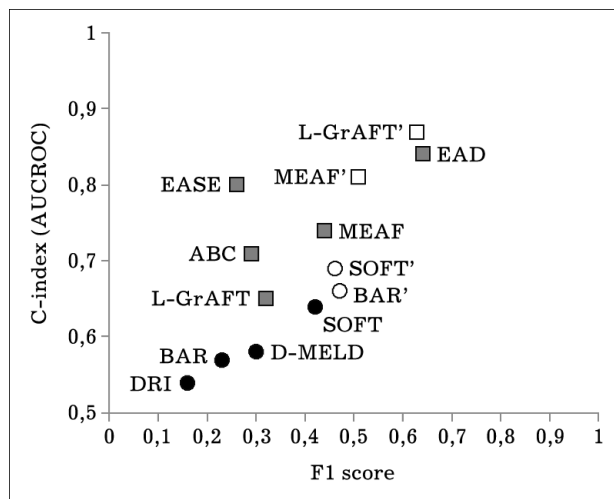


Рис. 8. Значения F1 score и C-index для предоперационных (круглые маркеры) и послеоперационных (квадратные маркеры) моделей при использовании известных (черные маркеры) и самостоятельно установленных локальных (белые маркеры) граничных значений при прогнозировании утраты трансплантата в первые 1 (3) месяца после пересадки печени

Fig. 8. F1-score and C-index values for preoperative (round markers) and postoperative (square markers) models using known (black markers) and self-established local (white markers) cut-off values when predicting a graft loss in the first 1(3) month(s) after liver transplantation

Проведенный анализ применимости и прогностической ценности наиболее распространенных моделей для оценки рисков раннего неблагоприятного исхода трансплантации печени является наиболее подробным из когда-либо проводившихся в России. Полученные результаты соответствуют аналогичным по дизайну зарубежным исследованиям [21–24, 30–32].

Важно отметить, что проблема прогнозирования осложнений и исходов пациентов, нуждающихся в пересадке, и реципиентов печени актуальна и находится в фокусе внимания отечественных центров трансплантации, что подтверждается темами публикаций и диссертационных исследований.

В работе И.В. Погребниченко (2014) были предложены клинко-морфологические критерии пригодности печени посмертного донора для трансплантации, определен вклад факторов донора в развитие ранней дисфункции трансплантата [33]. В.А. Гуляевым (2016) разработа-

на система оценки качества донорской печени, предназначенная для прогнозирования ее функции после трансплантации, сокращения частоты немотивированных отказов от пересадки и улучшения клинических результатов при использовании трансплантатов неоптимального качества [34]. К.К. Губаревым (2022) уточнены критерии пригодности и риски трансплантации печени с учетом прогнозируемой длительности и варианта транспортировки донорского органа [35]. М.Г. Мининой и соавт. (2022) изучена девятилетняя эволюция характеристик эффективных доноров печени, определены перспективы дальнейшего расширения критериев пригодности печени для трансплантации [36].

Также изучалась роль факторов кандидатов на трансплантацию и реципиентов печени, определяющих прогноз. В.Л. Коробка и соавт. исследовали информативность индексов MELD, Child-Turcotte-Pugh и Charlson для оценки функции печени и прогноза ухудшения состояния пациентов, находящихся в листе ожидания [37], установили предикторы и критерии исключения при рекомпенсации печеночной недостаточности [38], а также предложили собственную прогностическую модель оценки риска смертельного исхода в период ожидания операции и на ее основе – критерии выбора кандидата для трансплантации [39].

Валидация критериев EAD, а также определение роли факторов донора, реципиента, особенностей операции на начальную функцию трансплантатов и отдаленный прогноз впервые в России проведены Я.Г. Мойсюком и соавт. [40]. С.И. Зубенко и соавт. [41], выполнив многофакторный анализ, получили интересные, но в то же время дискуссионные данные, согласно которым креатинин плазмы посмертного донора является единственным фактором, статистически значимо влияющим на исход пересадки печени. В той же работе было показано отсутствие влияния DRI на исходы операций, что согласуется с нашими результатами.

Несмотря на возможное повышение точности вновь создаваемых прогностических моделей на основе алгоритмов глубокого машинного обучения [41], не менее перспективным подходом представляется поиск дополнительных, объективных методов оценки состояния донорских органов. М.С. Новрузбеков и соавт. [42] предложили «Способ отбора донорского органа для трансплантации печени», основанный на оценке клиренса индоцианина зеленого у доноров со смертью мозга. О.Н. Резник и соавт. [43] в экспе-

рименте на изолированной печени лабораторной свиньи и А.Е. Скворцов и соавт. [44] на непригодной для клинической трансплантации печени человека провели испытания образцов первого отечественного аппарата для нормотермической перфузии. Д.А. Гранов и соавт. [45] предложили «Способ прогнозирования риска возникновения ранней дисфункции трансплантата трупной печени», основанный на измерении соотношений концентраций калия и глюкозы в оттекающем из донорской печени физиологическом растворе, использованном для его отмывки от консервирующего состава. Для прогнозирования и немедленной диагностики РДТ нашей группой в 2018–2022 гг. проведены и продолжаются исследования по мониторингу параметров внутритканевого метаболизма глюкозы в печени посмертного донора на этапе консервации и после трансплантации с использованием технологии микродиализа [46].

Заключение

Анализ применимости и точности распространенных моделей для оценки риска раннего неблагоприятного исхода трансплантации печени от посмертного донора продемонстрировал их относительно невысокую значимость. Это ставит вопрос об адекватности их рутинного использования в клинической практике и одновременно определяет актуальность разработки новых моделей на основе современных алгоритмов машинного обучения. Оптимальным форматом подобной работы представляется многоцентровое исследование. Поиск новых объективных предикторов плохой начальной функции трансплантатов, в том числе печени, является перспективным научно-клиническим направлением в области донорства и пересадки органов.

Выводы

1. Наиболее распространенные предоперационные модели для оценки риска неблагоприятного исхода трансплантации печени посмертного донора обладают относительно невысокой прогностической значимостью: DRI (F1-score: 0,16; C-index: 0,54), SOFT (F1-score: 0,42; C-index: 0,64), D-MELD (F1-score: 0,30; C-index: 0,58), BAR (F1-score: 0,23; C-index: 0,57).
2. Использование послеоперационных прогностических моделей предполагает сбор данных о реципиенте в течение первых 3–10 дней после трансплантации. Это существенно ограничивает

их применимость, особенно в группе пациентов, где неблагоприятный исход наступил в течение ближайших дней.

3. Для некоторых моделей локальное повышение точности прогнозирования может быть достигнуто путем поиска новых граничных значений. Например, переход от отсечки 1,30 к (-0,87) при расчете L-GrAFT сопровождался увеличением F1-score с 0,32 до 0,63, а C-index с 0,65 до 0,87. Такая «настройка» помимо уверенного владения навыками статистического анализа требует наличия максимально полного набора данных как минимум о нескольких десятках ранее выполненных трансплантаций.

4. Критерии ранней дисфункции трансплантата, предложенные и валидированные К.М. Olthoff et al., продемонстрировали одновременно высокую применимость (100%) и точность (F1-score:

0,64; C-index: 0,84) для послеоперационного прогнозирования риска ранней утраты трансплантата печени.

5. Ежегодно увеличивающееся количество пересадок печени, выполняемых в России, определяет возрастающее внимание центров трансплантации к проблеме прогнозирования исходов операций, высокую актуальность, а главное – возможность создания новых моделей на основе собственных данных. Оптимальным форматом такой будущей работы следует считать многоцентровое исследование.

6. Разработка новых объективных методов прогнозирования и диагностики начальной функции донорской печени и других органов сложна, требует значительных материальных ресурсов и временных затрат, однако наиболее перспективна в плане ожидаемых результатов.

Список литературы

- Ivanics T, Wallace D, Abreu P, Claassen MPAW, Callaghan C, Cowling T, et al. Survival after liver transplantation: an international comparison between the United States and the United Kingdom in the years 2008–2016. *Transplantation*. 2022;106(7):1390–1400. PMID: 34753895 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003978>
- Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 annual report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293–1317. PMID: 30259574 <https://doi.org/10.1111/tri.13358>
- Yang LS, Shan LL, Saxena A, Morris DL. Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. *Liver Int*. 2014;34(9):1298–313. PMID: 24703371 <https://doi.org/10.1111/liv.12553>
- Ohe H, Hoshino J, Ozawa M. Factors affecting outcomes of liver transplantation: an analysis of OPTN/UNOS database. *Clin Transpl*. 2011;39–53. PMID: 22755400
- Haddad L, Cassenote AJ, Andraus W, de Martino RB, Ortega NR, Abe JM, et al. Factors associated with mortality and graft failure in liver transplants: a hierarchical approach. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134874. PMID: 26274497 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134874>
- Johnson SR, Alexopoulos S, Curry M, Hanto DW. Primary nonfunction (PNF) in the MELD era: an SRTR database analysis. *Am J Transplant*. 2007;7(4):1003–1009. PMID: 17286618 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01702.x>
- Lewis A, Koukoura A, Tsianos GI, Gargavanis AA, Nielsen AA, Vassiliadis E. Organ donation in the US and Europe: the supply vs demand imbalance. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021;35(2):100585. PMID: 33071161 <https://doi.org/10.1016/j.trre.2020.100585>
- Neuberger J. Liver allocation. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(2):170–179. PMID: 29125260 <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.17.02452-7>
- Lee E, Johnston CJC, Oniscu GC. *The trials and tribulations of liver allocation*. *Transpl Int*. 2020;33(11):1343–1352. PMID: 32722866 <https://doi.org/10.1111/tri.13710>
- Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году. XIV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(3):8–31. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-8-31>
- Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006;6(4):783–90. PMID: 16539636 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x>
- Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(12):2537–2546. PMID: 18945283 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x>

6143.2008.02400.x

13. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant.* 2009;9(2):318–326. PMID: 19120079 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02491.x>

14. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhon MA, Schadde E, Müllhaupt B, et al. 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. *Ann Surg.* 2011;254(5):745–753. PMID: 22042468 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182365081>

15. Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, et al. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2789–2796. PMID: 22823098 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04195.x>

16. Pareja E, Cortes M, Hervás D, Mir J, Valdivieso A, Castell JV, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transpl.* 2015;21(1):38–46. PMID: 25204890 <https://doi.org/10.1002/lt.23990>

17. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Markovic D, Dumronggittigule W, Xia V, Kaldas FM, et al. Evaluation of early allograft function using the liver graft assessment following transplantation risk score model. *JAMA Surg.* 2018;153(5):436–444. PMID: 29261831 <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.5040>

18. Avolio AW, Franco A, Schlegel A, Lai Q, Meli S, Burra P, et al. Development and validation of a comprehensive model to estimate early allograft failure among patients requiring early liver retransplant. *JAMA Surg.* 2020;155(12):e204095. PMID: 33112390 <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.4095>

19. Rhu J, Kim JM, Kim K, Yoo H, Choi GS, Joh JW. Prediction model for early graft failure after liver transplantation using aspartate aminotransferase, total bilirubin and coagulation factor. *Sci Rep.* 2021;11(1):12909. PMID: 34145352 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92298-6>

20. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant

recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010;16(8):943–949. PMID: 20677285 <https://doi.org/10.1002/lt.22091>

21. Lozanovski VJ, Probst P, Arefidoust A, Ramouz A, Aminizadeh E, Nikdad M, et al. Prognostic role of the Donor Risk Index, the Eurotransplant Donor Risk Index, and the Balance of Risk score on graft loss after liver transplantation. *Transpl Int.* 2021;34(5):778–800. PMID: 33728724 <https://doi.org/10.1111/tri.13861>

22. Rana A, Jie T, Porubsky M, Habib S, Rilo H, Kaplan B, et al. The survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: validation with contemporaneous data and stratification of high-risk cohorts. *Clin Transplant.* 2013;27(4):627–632. PMID: 23808891 <https://doi.org/10.1111/ctr.12181>

23. Schlegel A, Linecker M, Kron P, Györi G, De Oliveira ML, Müllhaupt B, et al. Risk assessment in high- and low-MELD liver transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17(4):1050–1063. PMID: 27676319 <https://doi.org/10.1111/ajt.14065>

24. Moosburner S, Wiering L, Roschke NN, Winter A, Demir M, Gaßner JMGV, et al. Validation of risk scores for allograft failure after liver transplantation in Germany: a retrospective cohort analysis. *Hepatol Commun.* 2023;7(1):e0012. PMID: 36633496 <https://doi.org/10.1097/HC9.000000000000012>

25. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464–470. PMID: 11172350 <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>

26. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1652–1660. PMID: 16697729 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.010>

27. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, et al. MELD 3.0: the model for end-stage liver disease updated for the modern era. *Gastroenterology.* 2021;161(6):1887–1895.e4. PMID: 34481845 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.050>

28. Asrani SK, Kim WR, Edwards EB, Larson JJ, Thabut G, Kremers WK, et al. Impact of the center on graft failure

after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(9):957–964. PMID: 23784730 <https://doi.org/10.1002/lt.23685>

29. Blok JJ, de Boer JD, Putter H, Rogiers X, Guba MO, Strassburg CP, et al. The center effect in liver transplantation in the Eurotransplant region: a retrospective database analysis. *Transpl Int.* 2018;31(6):610–619. PMID: 29406577 <https://doi.org/10.1111/tri.13129>

30. Torterolli F, Watanabe RK, Tabushi FI, Peixoto IL, Nassif PAN, Tefilli NL, et al. BAR, SOFT and DRI post-hepatic transplantation: what is the best for survival analysis? *Arq Bras Cir Dig.* 2021;34(1):e1576. PMID: 34133523 <https://doi.org/10.1590/0102-672020210001e1576>

31. Blok JJ, Putter H, Metselaar HJ, Porte RJ, Gonella F, de Jonge J, et al. Identification and validation of the predictive capacity of risk factors and models in liver transplantation over time. *Transplant Direct.* 2018;4(9):e382. PMID: 30234151 <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000822>

32. Chen S, Wang T, Luo T, He S, Huang C, Jia Z, et al. Prediction of graft survival post-liver transplantation by L-GrAFT risk score model, EASE score, MEAF scoring, and EAD. *Front Surg.* 2021;8:753056. PMID: 34869560 <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.753056>

33. Погребниченко И.В. Эффективное использование печени мультиоргано-го донора для трансплантации: автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва; 2014. URL: https://www.transpl.ru/images/cms/data/pdf/avtoreferat_k_diss_pogrebnychenko_v_pechat.pdf [Дата обращения 22 марта 2023 г.].

34. Гуляев В.А. Повышение эффективности трансплантации печени путем совершенствования технологии изъятия и подготовки трансплантата: автореферат дисс. д-ра мед. наук. Москва; 2016. URL: https://med.ru/sites/default/files/docs/Avtoref_Guliaev.pdf [Дата обращения 22 марта 2023 г.].

35. Губарев К.К. Оптимизация межрегиональной и межведомственной системы координации посмертного донорства органов и тканей человека: автореферат дисс. д-ра мед. наук. Москва; 2022. URL: <https://sklif.mos.ru/upload/iblock/7f9/x5xai2cmzsi40912nno2woymig9sf01t.pdf> [Дата обращения 22 марта 2023 г.].

36. Минина М.Г., Воронов Д.В., Тенчурина Э.А. Эволюция донорства печени в Москве. *Вестник трансплантологии и*

искусственных органов. 2022;24(3):102–110. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-102-110>

37. Коробка В.Л., Пак Е.С., Шаповалов А.М., Кострыкин М.Ю., Ткачев А.В. Оценка четырехлетнего ведения листа ожидания трансплантации печени Ростовской области: перспективы снижения смертности в листе. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(3):32–39. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3-32-39>

38. Коробка В.Л., Пасечников В.Д., Пак Е.С., Кострыкин М.Ю., Ткачев А.В., Балин Н.И. и др. Выбывание из листа ожидания кандидатов на трансплантацию печени (делистинг) вследствие рекомпенсации хронических заболеваний печени – характеристика пациентов и предикторы делистинга в проспективном исследовании. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019;21(4):26–35. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-4-26-35>

39. Коробка В.Л., Кострыкин М.Ю., Пак Е.С., Даблиз Р.О., Шаповалов А.М. Прогноз смерти больных терминальным циррозом печени: новая модель оценки тяжести заболевания. *Инновационная медицина Кубани*. 2020;2(18):21–27. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-18-2-21-27>

40. Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Сушков А.И., Мойсюк Л.Я., Малиновская Ю.О., Бельских Л.В. Ранняя дисфункция трансплантата печени: факторы риска, клиническое течение и исходы. *Трансплантология*. 2016;(2):16–28.

41. Ferrarese A, Sartori G, Orrù G, Frigo AC, Pelizzaro F, Burra P, et al. Machine learning in liver transplantation: a tool for some unsolved questions? *Transpl Int*. 2021;34(3):398–411. PMID: 33428298 <https://doi.org/10.1111/tri.13818>

42. Новрузбеков М.С., Олисов О.Д., Магомедов К.М. Патент № 2652065 С1 РФ. Способ отбора донорского органа для трансплантации печени. № 2017141179. Заявлено 27.11.2017; опубликовано 24.04.2018. Бюллетень № 12. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_37366995_36132028.PDF [Дата обращения 22 марта 2023 г.].

43. Резник О.Н., Скворцов А.Е., Лопота А.В., Грязнов Н.А., Харламов В.В., Киреева Г.С. Перфузионный комплекс для восстановления и поддержания жизнеспособности донорской печени ex vivo: первое экспериментальное исследование. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017;19(1):35–40. [https://doi.org/10.15825/1995-1191-](https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-1-35-40)

2017-1-35-40

44. Скворцов А.Е., Кутенков А.А., Резник О.Н. Аппаратно-перфузионное «оживление» изолированной донорской печени ex vivo. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;19(S):83–84. URL: <https://journal.transpl.ru/vtio/article/view/1220/992> [Дата обращения 22 марта 2023 г.].

45. Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Боровик В.В., Тилеубергенов И.И., Белов А.Д., Жуйков В.Н. и др. Патент № 2765462 С1 РФ. Способ прогнозирования риска возникновения ранней дисфункции трансплантата трупной печени. № 2021117157. Заявлено 11.06.2021; опубликовано 31.01.2022. Бюллетень № 4. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_47993013_39892098.PDF [Дата обращения 22 марта 2023 г.].

46. Сушков А.И., Восканян С.Э., Рудakov В.С., Попов М.В., Губарев К.К., Светлакова Д.С. и др. Мониторинг параметров внутритканевого метаболизма глюкозы как дополнительный метод объективной оценки донорской печени, прогнозирования и немедленной диагностики ранней дисфункции трансплантата. *Современные технологии в медицине*. 2022;14(3):28–41. PMID: 37064804 <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.04>

References

- Ivanics T, Wallace D, Abreu P, Claassen MPAW, Callaghan C, Cowling T, et al. Survival after liver transplantation: an international comparison between the United States and the United Kingdom in the years 2008–2016. *Transplantation*. 2022;106(7):1390–1400. PMID: 34753895 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003978>
- Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 annual report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293–1317. PMID: 30259574 <https://doi.org/10.1111/tri.13358>
- Yang LS, Shan LL, Saxena A, Morris DL. Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. *Liver Int*. 2014;34(9):1298–313. PMID: 24703371 <https://doi.org/10.1111/liv.12553>
- Ohe H, Hoshino J, Ozawa M. Factors affecting outcomes of liver transplantation: an analysis of OPTN/UNOS database. *Clin Transpl*. 2011;39–53. PMID: 22755400
- Haddad L, Cassenote AJ, Andraus W, de Martino RB, Ortega NR, Abe JM, et al. Factors associated with mortality and graft failure in liver transplants: a hierarchical approach. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134874. PMID: 26274497 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134874>
- Johnson SR, Alexopoulos S, Curry M, Hanto DW. Primary nonfunction (PNF) in the MELD era: an SRTR database analysis. *Am J Transplant*. 2007;7(4):1003–1009. PMID: 17286618 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01702.x>
- Lewis A, Koukoura A, Tsianos GI, Gargavanis AA, Nielsen AA, Vassiliadis E. Organ donation in the US and Europe: the supply vs demand imbalance. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021;35(2):100585. PMID: 33071161 <https://doi.org/10.1016/j.trre.2020.100585>
- Neuberger J. Liver allocation. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(2):170–179. PMID: 29125260 <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.17.02452-7>
- Lee E, Johnston CJC, Oniscu GC. The trials and tribulations of liver allocation. *Transpl Int*. 2020;33(11):1343–1352. PMID: 32722866 <https://doi.org/10.1111/tri.13710>
- Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2021. 14th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022;24(3):8–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-8-31>
- Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006;6(4):783–790. PMID: 16539636 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x>
- Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(12):2537–2546. PMID: 18945283 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02400.x>
- Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant*. 2009;9(2):318–326. PMID: 19120079 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02491.x>
- Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhon MA, Schadde E, Müllhaupt B, et al. 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. *Ann Surg*. 2011;254(5):745–753. PMID: 22042468 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182365081>
- Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, et al. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant*. 2012;12(10):2789–2796. PMID: 22823098 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04195.x>
- Pareja E, Cortes M, Hervás D, Mir J, Valdivieso A, Castell JV, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transpl*. 2015;21(1):38–46. PMID: 25204890 <https://doi.org/10.1002/lt.23990>
- Agopian VG, Harlander-Locke MP, Markovic D, Dumronggittigule W, Xia V, Kaldas FM, et al. Evaluation of early allograft function using the liver graft assessment following transplantation risk score model. *JAMA Surg*. 2018;153(5):436–444. PMID: 29261831 <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.5040>
- Avolio AW, Franco A, Schlegel A, Lai Q, Meli S, Burra P, et al. Development and validation of a comprehensive model to estimate early allograft failure among patients requiring early liver retransplant. *JAMA Surg*. 2020;155(12):e204095. PMID: 33112390 <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.4095>
- Rhu J, Kim JM, Kim K, Yoo H, Choi GS, Joh JW. Prediction model for early graft failure after liver transplantation using aspartate aminotransferase, total bilirubin and coagulation factor. *Sci Rep*. 2021;11(1):12909. PMID: 34145352 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92298-6>
- Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010;16(8):943–949. PMID: 20677285 <https://doi.org/10.1002/lt.22091>
- Lozanovski VJ, Probst P, Arefidoust A, Ramouz A, Aminizadeh E, Nikdad M, et al. Prognostic role of the Donor Risk Index, the Eurotransplant Donor Risk Index, and the Balance of Risk score on graft loss after liver transplantation. *Transpl Int*. 2021;34(5):778–800. PMID: 33728724 <https://doi.org/10.1111/tri.13861>
- Rana A, Jie T, Porubsky M, Habib S, Rilo H, Kaplan B, et al. The survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: validation with contemporaneous data and stratification of high-risk cohorts. *Clin Transplant*. 2013;27(4):627–632. PMID: 23808891 <https://doi.org/10.1111/ctr.12181>
- Schlegel A, Linecker M, Kron P, Györi G, De Oliveira ML, Müllhaupt B, et al. Risk assessment in high- and low-MELD liver transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):1050–1063. PMID: 27676319 <https://doi.org/10.1111/ajt.14065>
- Moosburner S, Wiering L, Roschke NN, Winter A, Demir M, Gafner JMGV, et al. Validation of risk scores for allograft failure after liver transplantation in Germany: a retrospective cohort analysis. *Hepatol Commun*.

- 2023;7(1):e0012. PMID: 36633496 <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000012>
25. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464–470. PMID: 11172350 <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>
26. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1652–1660. PMID: 16697729 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.010>
27. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, et al. MELD 3.0: the model for end-stage liver disease updated for the modern era. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1887–1895.e4. PMID: 34481845 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.050>
28. Asrani SK, Kim WR, Edwards EB, Larson JJ, Thabut G, Kremers WK, et al. Impact of the center on graft failure after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19(9):957–964. PMID: 23784730 <https://doi.org/10.1002/lt.23685>
29. Blok JJ, de Boer JD, Putter H, Rogiers X, Guba MO, Strassburg CP, et al. The center effect in liver transplantation in the Eurotransplant region: a retrospective database analysis. *Transpl Int*. 2018;31(6):610–619. PMID: 29406577 <https://doi.org/10.1111/tri.13129>
30. Torterolli F, Watanabe RK, Tabushi FI, Peixoto IL, Nassif PAN, Tefilli NL, et al. BAR, SOFT and DRI post-hepatic transplantation: what is the best for survival analysis? *Arq Bras Cir Dig*. 2021;34(1):e1576. PMID: 34133523 <https://doi.org/10.1590/0102-672020210001e1576>
31. Blok JJ, Putter H, Metselaar HJ, Porte RJ, Gonella F, de Jonge J, et al. Identification and validation of the predictive capacity of risk factors and models in liver transplantation over time. *Transplant Direct*. 2018;4(9):e382. PMID: 30234151 <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000822>
32. Chen S, Wang T, Luo T, He S, Huang C, Jia Z et al. Prediction of graft survival post-liver transplantation by L-GrAFT risk score model, EASE score, MEAF scoring, and EAD. *Front Surg*. 2021;8:753056. PMID: 34869560 <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.753056>
33. Pogrebnichenko IV. *Effektivnoe ispol'zovanie pecheni mul'tiorgannogo donora dlya transplantatsii*: Cand. med. sci. diss. Synopsis. Moscow; 2014. Available at: https://www.transpl.ru/images/cms/data/pdf/avtoreferat_k_diss_pogrebnichenko_v_pechat.pdf [Accessed March 22, 2023]. (In Russ.).
34. Gulyaev VA. *Povyshenie effektivnosti transplantatsii pecheni putem sovershenstvovaniya tekhnologii iz'yatiya i podgotovki transplantata*: Dr. med. sci. diss. Synopsis. Moscow; 2016. Available at: https://med.ru/sites/default/files/docs/Avtoref_Guliaev.pdf [Accessed March 22, 2023]. (In Russ.).
35. Gubarev KK. *Optimizatsiya mezhregional'noy i mezhhvedomstvennoy sistemy koordinatsii posmertnogo donorstva organov i tkaney cheloveka*: Dr. med. sci. diss. Synopsis. Moscow; 2022. Available at: <https://sklif.mos.ru/upload/iblock/7f9/x5xai2cmzsi40912n-no2woymig9sf01t.pdf> [Accessed March 22, 2023]. (In Russ.).
36. Minina MG, Voronov DV, TENCHURINA EA. Evolution of liver donation in Moscow. Movement towards expanded donor selection criteria. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022;24(3):102–110. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-102-110>
37. Korobka VL, Pak ES, Shapovalov AM, Kostykin MU, Tkachev AV. Analysis of four-year management of the waiting list for liver transplantation in Rostov region: prospects for reducing mortality of candidates listed for liver transplantation. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(3):32–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3-32-39>
38. Korobka VL, Pasechnikov VD, Pak ES, Kostykin MY, Tkachev AV, Balin NI, et al. Delisting of liver transplant candidates following recompensation of chronic liver diseases – patient characteristics and predictors of delisting: a prospective study. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019;21(4):26–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-4-26-35>
39. Korobka VL, Kostykin MYu, Pak ES, Dabliz RO, Shapovalov AM. Predicting death in patients with end-stage liver disease: a new model for assessing disease severity. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;(2):21–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-18-2-21-27>
40. Moysyuk YG, Poptsov VN, Sushkov AI, Moysyuk LY, Malinovskaya YuO, Belskikh LV. Early liver allograft dysfunction: risk factors, clinical course and outcomes. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2016;(2):16–28. (In Russ.).
41. Ferrarese A, Sartori G, Orrù G, Frigo AC, Pelizzaro F, Burra P, et al. Machine learning in liver transplantation: a tool for some unsolved questions? *Transpl Int*. 2021;34(3):398–411. PMID: 33428298 <https://doi.org/10.1111/tri.13818>
42. Novruzbeikov MS, Olisov OD, Magomedov KM. Patent № 2652065 C1 Russian Federation. *Sposob otbora donorskogo organa dlya transplantatsii pecheni*. № 2017141179. Stated November 27, 2017; published April 24, 2018. Bull. № 12. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_37366995_36132028.PDF [Accessed March 22, 2023].
43. Reznik ON, Skvortsov AE, Lopota AV, Gryaznov NA, Kharlamov VV, Kireeva GS. Perfusion device for liver preservation ex vivo before transplantation: first experimental study. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2017;19(1):35–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-1-35-40>
44. Skvortsov AE, Kutenkov AA, Reznik ON. Apparatno-perfuzionnoye «ozhivleniye» izolirovannoy donorskoy pecheni ex vivo. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020;19(S):83–84. Available at: <https://journal.transpl.ru/vtio/article/view/1220/992> [Accessed March 22, 2023]. (In Russ.).
45. Granov DA, Zherebtsov FK, Borovik VV, Tileubergenov II, Belov AD, Zhuykov VN, et al. Patent № 2765462 C1 RF. *Sposob prognozirovaniya riska vozniknoveniya ranney disfunktsii transplantata trupnoy pecheni*. № 2021117157. Stated June 11, 2021; published January 31, 2022. Bull. № 4. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_47993013_39892098.PDF 992 [Accessed March 22, 2023]. (In Russ.).
46. Sushkov AI, Voskanyan SE, Rudakov VS, Popov MV, Gubarev KK, Svetlakov DS, et al. Interstitial glucose metabolism monitoring as an additional method for objective assessment of donor liver, prediction and immediate diagnosis of early graft dysfunction. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2022;14(3):28–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.04>

Информация об авторах

Александр Игоревич Сушков	канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-1561-6268 , sushkov.transpl@gmail.com 35% – разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка рукописи к публикации
Максим Васильевич Попов	канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий, врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-6558-7143 15% – сбор и анализ данных, подготовка рукописи к публикации
Владимир Сергеевич Рудаков	канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-3171-6621 5% – сбор и анализ данных
Дарья Сергеевна Светлакова	младший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий, врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-2274-6204 3% – сбор и анализ данных
Антон Николаевич Пашков	врач-хирург Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России 3% – сбор данных
Анна Сергеевна Лукьянчикова	лаборант лаборатории новых хирургических технологий, врач-ординатор Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России 3% – сбор данных
Марлен Муктаржан	врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0003-4967-1588 3% – сбор данных
Константин Константинович Губарев	д-р мед. наук, заведующий хирургическим отделением координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0001-9006-163X 3% – сбор и анализ данных
Владимир Евгеньевич Сюткин	д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0001-8391-5211 5% – сбор и анализ данных
Алексей Игоревич Артемьев	канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением № 2 Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-1784-5945 5% – сбор и анализ данных
Сергей Эдуардович Восканян	чл.-корр. РАН, проф., д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0001-5691-5398 20% – разработка концепции исследования, анализ данных, окончательное утверждение рукописи для публикации

Information about the authors

Alexander I. Sushkov	Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-1561-6268 , sushkov.transpl@gmail.com 35%, development of the study concept and design, data collection and analysis, preparation of the manuscript for publication
Maxim V. Popov	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of New Surgical Technologies; Surgeon, Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-6558-7143 15%, data collection and analysis, preparation of the manuscript for publication
Vladimir S. Rudakov	Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-3171-6621 5%, data collection and analysis
Daria S. Svetlakova	Junior Researcher, Laboratory of New Surgical Technologies; Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-2274-6204 3%, data collection and analysis
Anton N. Pashkov	Surgeon, Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency 3%, data collection
Anna S. Lukianchikova	Laboratory Assistant, Laboratory of New Surgical Technologies; Resident, Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency 3%, data collection
Marlen Muktarzhan	Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0003-4967-1588 3%, data collection
Konstantin K. Gubarev	Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-9006-163X 3%, data collection and analysis
Vladimir E. Syutkin	Dr. Sci. (Med.), Professor of the Surgery Department with the Courses of Oncology, Anesthesiology and Resuscitation, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education at the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-8391-5211 5%, data collection and analysis
Alexey I. Artemyev	Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 2, Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-1784-5945 5%, data collection and analysis
Sergey E. Voskanyan	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care – Head of Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-5691-5398 20%, development of the study concept, data analysis, final approval of the manuscript for publication

Статья поступила в редакцию 27.04.2023;
одобрена после рецензирования 15.05.2023;
принята к публикации 28.06.2023

The article was received on April 27, 2023;
approved after reviewing May 15, 2023;
accepted for publication June 28, 2023