

Неинвазивные предикторы первого эпизода кровотечения из варикозных вен пищевода у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию

В.Л. Коробка^{✉1,2}, Ю.В. Хоронько², В.Д. Пасечников^{1,3},
Р.В. Коробка^{1,2}, М.В. Малеванный^{1,2}, Е.С. Пак^{1,2}, Д.В. Пасечников³

¹ ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»,
344015, Россия, Ростов-на-Дону, Благодатная ул., д. 170;

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29;

³ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

✉ Автор, ответственный за переписку: Вячеслав Леонидович Коробка, проф., д-р мед. наук, главный врач Ростовской областной клинической больницы; заведующий кафедрой реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии Ростовского государственного медицинского университета, korobka_vl@rostgmu.ru

Аннотация

Введение. К настоящему времени предложены различные неинвазивные методики или тесты, способные выявить высокий риск кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. Несмотря на значительное количество исследований, выявляющих наличие варикозных узлов как вероятного фактора для развития кровотечения вследствие их разрыва, данные о предикторах первого эпизода кровотечения малочисленны и, нередко, противоречивы.

Цель. Определить неинвазивные независимые предикторы первого эпизода кровотечения у больных, находящихся в листе ожидания трансплантации печени.

Материал и методы. Проведено сравнительное ретроспективное исследование 729 пациентов с декомпенсированным циррозом печени, находившихся в листе ожидания трансплантации печени. Произведен анализ демографических, клинических и лабораторных показателей, индексов MELD-Na, Child-Turcotte-Pugh, индекса FIB-4, APRI, LSPS, индекса соотношения количества тромбоцитов/диаметр селезенки, соотношения АСТ/АЛТ, а также определение жесткости печени, диаметра селезенки в группах пациентов с развившимся первым эпизодом кровотечения ($n=334$) и без него ($n=395$). Накопленные риски в сравниваемых группах оценивали с помощью модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса) в однофакторном и многофакторном анализе.

Результаты. В течение 48 месяцев наблюдения от момента включения пациента в лист ожидания трансплантации печени в 45,8% развились первичные кровотечения. Риск развития первого эпизода кровотечения прогрессивно нарастает при $LSPS \geq 3,5$ и достигает максимальных значений у пациентов, ожидающих трансплантацию печени в сроки до 48 месяцев от времени включения в лист ожидания, в то время как при $LSPS < 3,5$ риск минимален.

Выводы. Независимыми неинвазивными предикторами первого эпизода кровотечения являются: высокий уровень АСТ, высокий показатель фиброза (FIB-4), снижение соотношения количества тромбоцитов/диаметр селезенки и высокая градация показателя LSPS. Применение их в клинической практике позволит улучшить результаты диспансерного и скринингового обследования пациентов с портальной гипертензией.

Ключевые слова: трансплантация печени, первый эпизод кровотечения из варикозных узлов, неинвазивные предикторы

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

Для цитирования: Коробка В.Л., Хоронько Ю.В., Пасечников В.Д., Коробка Р.В., Малеванный М.В., Пак Е.С. и др. Неинвазивные предикторы первого эпизода кровотечения из варикозных вен пищевода у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию. *Трансплантология*. 2024;16(4):507–518. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-4-507-518>

Non-invasive predictors of the first episode of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis awaiting transplantation

V.L. Korobka^{✉1,2}, Yu.V. Khoronko², V.D. Pasechnikov^{1,3},
R.V. Korobka^{1,2}, M.V. Malevanny^{1,2}, E.S. Pak^{1,2}, D.V. Pasechnikov³

¹ Rostov Regional Clinical Hospital,
170 Blagodatnaya St., Rostov-on-Don 344015 Russia;

² Rostov State Medical University,
29 Nakhichevskiy Ln., Rostov-on-Don 344022 Russia;

³ Stavropol State Medical University,
310 Mir St., Stavropol 355017 Russia

✉Corresponding author: Vyacheslav L. Korobka, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head Physician, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don; Head of the Chair of Reconstructive, Cardiovascular, Thoracic, Maxillofacial Surgery and Transplantation, Rostov State Medical University, korobka_vl@rostgmu.ru

Abstract

Background. To date, various non-invasive techniques or tests have been proposed that can identify a high risk of bleeding from esophageal varices. Despite a significant number of studies revealing the presence of venous varices as a likely factor for the development of bleeding due to their rupture, data on predictors of the first episode of bleeding are few and often contradictory.

Objective. To determine non-invasive independent predictors of the first episode of bleeding in patients waiting for liver transplantation.

Material and methods. A comparative retrospective study was conducted in 729 patients with decompensated cirrhosis who were on the waiting list for liver transplantation. We analyzed demographic, clinical and laboratory parameters, MELD-Na, Child-Turcotte-Pugh scores, FIB-4 Index, APRI, AST/ALT ratio; we determined the liver stiffness, spleen diameter, studied the liver stiffness-spleen diameter to platelet ratio risk score (LSPS model), platelet count/spleen diameter ratio in the groups of patients with the first episode of bleeding ($n=334$) and without it ($n=395$). The accumulated risks in the compared groups were assessed using a model of proportional hazards (Cox regression) in univariate and multivariate analysis.

Results. During 48 months of follow-up from the time of patient placement on the liver transplant waiting list, primary bleeding events developed in 45.8%. The risk of developing the first episode of bleeding progressively increased with $LSPS \geq 3.5$ and reached maximum values in patients awaiting liver transplantation within 48 months of inclusion in the waiting list, while with $LSPS < 3.5$ the risk was minimal.

Conclusion. Independent non-invasive predictors of the first episode of bleeding are a high level of AST, a high fibrosis index (FIB-4), a decrease in the ratio of platelet count/spleen diameter and a high LSPS value. Their application in clinical practice will improve the results of dispensary and screening examinations of patients with portal hypertension.

Keywords: liver transplantation, first episode of esophageal varix bleeding, non-invasive predictors

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Korobka VL, Khoronko YuV, Pasechnikov VD, Korobka RV, Malevanny MV, Pak ES, et al. Non-invasive predictors of the first episode of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis awaiting transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2024;16(4):507–518. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-4-507-518>

ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода
ВУ – варикозные узлы
ГПВД – градиент печеночного венозного давления
ДИ – доверительный интервал
ЖП – жесткость печени
ЖС – жесткость селезенки

ЛОТП – лист ожидания трансплантации печени
ОР – отношение рисков
ПГ – портальная гипертензия
ПК – повторные кровотечения
ЦП – цирроз печени
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

Введение

Портальная гипертензия (ПГ) является следствием прогрессии цирроза печени (ЦП) и ведет к развитию варикозных узлов (ВУ), образование которых связано с развитием портосистемных венозных коллатералей [1, 2]. Развитие ВУ является одним из осложнений ПГ, причиной которой является увеличение резистентности сосудов печени по отношению к прогрессии фиброза и узлов регенерации печени [3]. Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) являются одним из наиболее жизнеугрожающих осложнений ПГ, ускоряющих прогрессию декомпенсации печени до стадии, когда у пациентов появляется чрезвычайно высокий риск развития смерти [4, 5]. Современные руководства по ведению больных с ПГ в целях идентификации пациентов с ВУ и высоким риском их разрыва с последующим кровотечением рекомендуют проведение скрининга посредством эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с последующими профилактическими мероприятиями [1, 6, 7].

Однако, поскольку распространенность кровотечений из ВРВП колеблется в пределах от 15 до 25%, у большинства пациентов скринирующая ЭГДС или не обнаруживает ВУ, или выявляет те ВУ, которые не требуют проведения профилактической терапии [8]. Как показывает опыт, эффективность рутинного эндоскопического скрининга мала, поскольку ВУ, требующие профилактики кровотечений, выявляются менее чем у 50% всех пациентов с ЦП [9].

Таким образом, периодический эндоскопический скрининг всех пациентов с ЦП, особенно принадлежащих к так называемой «группе низкого риска развития кровотечений», может неоправданно увеличить финансовую и медицинскую нагрузку на эндоскопические отделения. Кроме того, проведение скрининговой эндоскопии может быть ограничено, поскольку пациентам приходится неоднократно проходить инвазивную эндоскопическую процедуру с риском осложнений.

Следовательно, прогнозирование наличия ВУ с помощью неэндоскопических, неинвазивных маркеров важно для выявления пациентов с высоким риском развития кровотечений из ВРВП, и может в значительной мере снизить количество неоправданных эндоскопий [10].

К настоящему времени в целях прогнозирования наличия или отсутствия ВУ предложены

различные неинвазивные методики или тесты, способные выявить высокий риск развития кровотечений из ВРВП. К таковым относят индекс MELD-Na, соотношение АСТ/АЛТ (AAR), индекс фиброза-4 (FIB-4), определение жесткости печени (ЖП) посредством транзитной эластографии (ТЭ), комбинаторный индекс (количество тромбоцитов и уровень ЖП), диаметр селезенки, жесткость селезенки (ЖС), соотношение количества тромбоцитов/диаметр селезенки, индекс соотношения АСТ к количеству тромбоцитов (APRI) и индекс соотношения ЖП, диаметра селезенки и количества тромбоцитов (LSPS) [11–19].

Несмотря на значительное количество исследований, выявляющих наличие ВУ как вероятного фактора для развития кровотечения вследствие их разрыва, данные о предикторах первого эпизода кровотечения малочисленны и, нередко, противоречивы [20, 21]. Так, по мнению С. Cifci и N. Ekmen [22], FIB-4 может рассматриваться как значимый предиктор первого эпизода кровотечения, в то время как В. Kraja et al. [21] установили невысокую значимость этого индекса в прогнозировании кровотечения из ВРВП.

Вероятно, такая разноречивость в заключениях о пригодности тех или иных неинвазивных методик или биохимических параметров для прогнозирования эпизода первого кровотечения связана с различным количеством пациентов в этих исследованиях, а также различной этиологией ЦП [11, 13, 14, 23, 24].

Цель. Определить неинвазивные независимые предикторы первого эпизода кровотечения у больных, находящихся в листе ожидания трансплантации печени.

Материал и методы

Проведено сравнительное ретроспективное исследование 729 пациентов с декомпенсированным ЦП, находившихся в листе ожидания трансплантации печени (ЛОТП).

Группу I составили 334 пациента, у которых во время пребывания в ЛОТП развился первый эпизод кровотечения из ВРВП (45,8%), группу II – 395 больных без развития кровотечения (54,2%). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при Центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы (Протокол № 81 от 14.05.2024). Произведен анализ демографических, клинических и лабораторных показателей, а также расчет специальных индексов MELD-Na,

FIB-4, APRI, AAR, класса поражения печени по Child-Turcotte-Pugh (СТП). Использовали формулу расчета индекса FIB-4: Возраст (лет) $\times$ АСТ (Ед/л)/[количество тромбоцитов (10^9 /л) $\times$ $\sqrt{\text{АЛТ (Ед/л)}}$]. Расчет FIB-4 проводили с использованием он-лайн калькулятора <https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>. Для расчета показателей APRI использовали формулу: АСТ (Ед/л)/(верхний предел нормы АСТ (Ед/л) $\times$ 100/количество тромбоцитов (10^9 /л). Расчет показателей APRI проводили с использованием он-лайн калькулятора: <https://www.mdcalc.com/calc/3094/ast-platelet-ratio-index-apri>.

Для оценки ЖП использовали прибор для проведения эластографии печени FibroScan (Echosens, Франция), результаты выражали в кПа. Для исследования количественных параметров (размеры печени и селезенки), характеристик состояния печени и селезенки применяли УЗИ. Определляли диаметр селезенки в сантиметрах, рассчитывали индекс LSPS по формуле: ЖП (кПа) $\times$ диаметр селезенки (см)/количество тромбоцитов (10^9 /л). Рассчитывали соотношение: количество тромбоцитов (10^9 /л)/диаметр селезенки (см).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием набора программ SPSS Statistics, версия 23 (IBM, США). Критерий Колмогорова–Смирнова и уровень значимости критерия Лиллиефорса позволял определить тип распределения полученных переменных величин исследуемых выборок. Нормальный тип распределения переменных величин предполагал вычисление средних арифметических значений (M) и определение стандартного отклонения (SD), а значимость различий между сравниваемыми величинами определяли по t-критерию Стьюдента, используя порог значимости ($p < 0,05$). При распределении переменных величин, отличных от нормального, статистический анализ проводили посредством определения медианы (Me) с интерквартильным размахом (интервал между 25-м и 75-м процентилями). Для определения значимости различий при проведении парных сравнений зависимых переменных использовали критерий Уилкоксона, рекомендуемый в непараметрическом анализе. При проведении сравнения независимых переменных использовали расчет χ^2 Пирсона. Сравнение переменных проводили посредством расчета критерия Манна–Уитни (U-критерий).

Для прогнозирования риска наступления первого эпизода кровотечения у больных, ожидающих трансплантацию печени (ТП), применяли анализ выживаемости или «дожития», используемый в биомедицинских исследованиях для прогнозирования любых других исходов относительно времени их возникновения, включая развитие смерти, рецидива заболевания, выздоровления и др. [25]. Сравнительную оценку накопленных рисков в группах проводили с помощью построения математической модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса) с однофакторным и многофакторным анализом. Рассчитывался риск наступления проверяемого события (отношение рисков – ОР) с определением 95% доверительного интервала (95%ДИ) для этого показателя.

При применении однофакторного анализа создавалась модель с одной независимой переменной с вычислением отношения ОР, 95%ДИ с оценкой значимости влияния на развитие первого эпизода кровотечения каждого предполагаемого предиктора. Многофакторный анализ включал создание модели, предназначенной для оценки независимого вклада нескольких предикторов одновременно с определением значимости их влияния на развитие первого эпизода кровотечения. Данный анализ проводили посредством последовательного (пошагового) исключения переменных. В модель многофакторного анализа были включены все статистически значимые предикторы, определенные однофакторным анализом (с учетом каждого предиктора по отдельности), а также известные факторы риска развития кровотечений, независимо от их влияния при проведенном однофакторном анализе, что является приемлемым приемом при построении данной регрессионной модели [25, 26].

Качество используемой модели определялось оценкой показателя максимального правдоподобия (log-likelihood, -2LL). Проверку условия проведения многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели) проводили посредством построения корреляционной матрицы.

Результаты

Демографические, клинические, лабораторные показатели, индексы (MELD-Na, СТП, FIB-4, APRI, AAR), а также ЖП, диаметр селезенки,

отношение количества тромбоцитов/диаметр селезенки и индекс LSPS в группах больных с

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей пациентов группы I и группы II (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)
Table 1. Comparative characteristics of patient data between groups I and II (normal distribution and distribution different from normal)

Показатель	Группа I (n=334) M±SD	Группа II (n=395) M±SD	p
Нормальное распределение (M±SD)			
Возраст, лет	49,71±10,67	50,71±10,65	0,205
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	3,93±1,50	3,95±1,68	0,811
Альбумин плазмы, г/л	29,06±3,75	29,19±3,89	0,643
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	114,06±26,73	112,99±26,57	0,589
Международное нормализованное отношение	1,93±0,35	1,94±0,41	0,778
MELD-Na, баллы	22,06±3,63	22,01±3,80	0,874
Распределение, отличающееся от нормального, Me (IQR)			
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	75,0 (52,0;101,0)	87,0 (58,0;115,0)	0,001*
Билирубин, мкмоль/л	68,0 (56,25;86,0)	76,0 (64,5;79,5)	0,517
Na, ммоль/л	135,0 (132,0;138,0)	136,0 (133,0;138,0)	0,083
СТР, баллы	14,0 (11,0;15,0)	13,0 (11,0;14,0)	0,509
ЖП, кПа	32,4 (27,6;37,6)	31,5 (26,7;36,2)	0,116
АЛТ, Ед/л	64,0 (37,0;88,05)	65,0 (39,0;93,0)	0,154
АСТ, Ед/л	88,0 (60,0;122,0)	78,0 (52,0;108,0)	0,006*
AAR	1,33 (1,1;1,8)	1,275 (1,078;1,653)	0,127
APRI	2,37 (1,58;4,09)	2,11 (1,31;3,67)	0,034*
FIB-4	6,69 (4,68;10,09)	6,11 (4,08;9,41)	0,030*
Диаметр селезенки, см	15,15 (13,2;17,5)	14,8 (13,0;16,5)	0,256
Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)/диаметр селезенки, см	494,0 (333,0;754,0)	674,0 (426,25;947,75)	0,001*
LSPS	18,6 (11,2;29,8)	17,9 (11,2;27,4)	0,493

Примечание: MELD-Na – Model for End-stage Liver Disease sodium, СТР – Child-Turcotte-Pugh, ЖП – жесткость печени, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатамино-трансфераза, AAR – aspartate aminotransferase-to-alanine aminotransferase ratio, APRI – Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, FIB-4 – Fibrosis-4, LSPS – liver stiffness-spleen diameter to platelet ratio score; * Значимость отличий ($p < 0,05$)

первым эпизодом кровотечения (группа I) и с его отсутствием (группа II) представлены в табл. 1.

Как видно из представленной табл. 1, значимых различий между сравниваемыми группами достигли показатели количества тромбоцитов, АСТ, APRI, FIB-4, отношения количества тромбоцитов/диаметр селезенки.

Результаты однофакторного и многофакторного анализов математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса приведены в табл. 2.

Все независимые переменные (предикторы), значимо влиявшие на развитие первого эпизода

Табл. 2. Однофакторный и многофакторный анализы предикторов, ассоциированных с развитием первого эпизода кровотечения у пациентов, ожидающих трансплантации печени

Table 2. Univariate and multivariate analysis of predictors associated with the development of the first episode of bleeding in patients awaiting liver transplantation

Переменные	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР [95%ДИ]	p	ОР [95%ДИ]	p
Возраст, лет	0,992 [0,981–1,002]	0,115	—	—
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,994 [0,991–0,997]	0,0001	—	—
23,1 > ЖП ≥ 23,1, кПа	1,011 [0,998–1,024]	0,095	1,384 [0,960–1,995]	0,081
АЛТ, Ед/л	0,998 [0,996–1,00]	0,026	—	—
АСТ, Ед/л	0,998 [0,996–1,00]	0,013	0,997 [0,995–0,999]	0,011
AAR	0,977 [0,851–1,121]	0,740	—	—
APRI	1,014 [0,989–1,039]	0,277	—	—
FIB-4	1,091 [0,996–1,021]	0,175	1,022 [1,001–1,041]	0,020
Диаметр селезенки, см	0,999 [0,983–1,05]	0,881	—	—
Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$ /диаметр селезенки, см	0,999 [0,999–1,000]	0,0001	0,998 [0,996–1,000]	0,0001
3,5 > LSPS ≥ 3,5	1,002 [0,996–1,007]	0,590	3,666 [1,065–12,62]	0,039

кровотечения в однофакторном анализе, представлены в первой части таблицы 2.

Как видно из табл. 2, при однофакторном анализе математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса определены независимые переменные, значимо влиявшие на раз-

витие первого эпизода кровотечения: количество тромбоцитов, активность АЛТ, активность АСТ, соотношение количества тромбоцитов/диаметр селезенки.

Во второй части табл. 2 показано влияние всех действующих одновременно значимых предикторов на развитие первого эпизода кровотечения в многофакторном анализе.

На последнем шаге регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса при проведении многофакторного анализа методом пошагового исключения переменных были определены независимые переменные, значимо влиявшие на развитие первого эпизода кровотечения, каковыми оказались показатели активности АСТ, показатели FIB-4, соотношение количества тромбоцитов/диаметр селезенки и градация показателя $3,5 > LSPS \geq 3$.

Как показано в табл. 2, отношение рисков (ОР) $> 1,0$ оказалось значимым для показателя FIB-4 и $3,5 > LSPS \geq 3,5$, что позволяет рассматривать эти факторы, как имевшие независимое влияние на риск развития первого эпизода кровотечения.

К вероятным значимым независимым предикторам первого эпизода кровотечения можно отнести также повышение активности АСТ и снижение соотношения количества тромбоцитов/диаметр селезенки. У этих показателей величины ОР были близки к 1 (0,997 ДИ [0,995–0,999] и 0,999 ДИ [0,999–1,000] соответственно).

Качество выбранной нами модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса подтверждено оценкой показателя -2LL. В сравнении с показателем базовой модели (Block 0) значение -2LL составило 3748,377, на последнем шаге последовательного исключения независимых переменных (предикторов) -2LL уменьшилось (3798,709, χ^2 Пирсона = 36,188) при уровне значимости 0,0001. Данный анализ позволяет отвергнуть нулевую гипотезу, что на деле означает улучшение предсказательной способности модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса при включенных в нее независимых предикторах.

Для проверки условия (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса) мы построили корреляционную матрицу. Выявленные корреляции оказались очень слабыми (от 0,001 до 0,038), слабыми (от

0,039 до 0,353) и средней силы выраженности (0,353 до 0,586), что не оказывает негативного влияния на применение модели [25].

При многофакторном анализе были построен график отношения рисков развития первого эпизода кровотечения для различных значений категориальной переменной $3,5 > LSPS \geq 3,5$ (рис.).

Функция риска для категориальной переменной $3,5 > LSPS \geq 3,5$

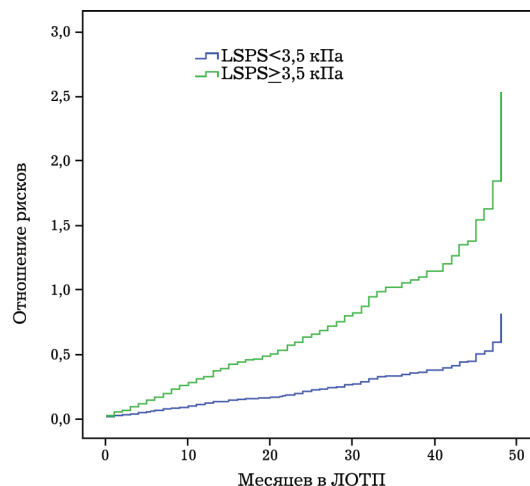


Рисунок. Отношение рисков развития первичных кровотечений в зависимости от времени и величины категориальной переменной $3,5 > LSPS \geq 3,5$

Figure. Hazard ratio for the development of recurrent bleeding with regard to time, and the value of the categorical variable $3,5 > LSPS \geq 3,5$

Как видно из рисунка, риск развития первого эпизода при $LSPS \geq 3,5$ прогрессивно нарастает и достигает максимальных значений (ОР=2,521) у пациентов, ожидающих ТП в сроки до 48 месяцев, в то время как при $LSPS < 3,5$ он минимален, достигая значения ОР=0,774 в те же сроки.

Обсуждение

Цирроз печени является причиной увеличения летальности пациентов во всем мире [27]. Увеличение количества пациентов, нуждающихся в трансплантации печени с одной стороны, и относительный дефицит донорских органов – с другой увеличивают время ожидания этой операции [28, 29].

Увеличение сроков ожидания ТП обуславливает риск развития осложнений ПГ, важное место среди которых занимают кровотечения из ВРВП [4, 5]. ПГ является прогрессией ЦП, обуславливая развитие осложнений, в том числе –

кровотечений из ВРВП, увеличивающих летальность пациентов [30–33]. Ежегодная распространенность эпизодов первого кровотечения у пациентов с ВУ составляет 5–15%, и в более чем 15% случаев они заканчиваются смертью пациентов [33, 34]. Несмотря на успехи в диагностике и терапии кровотечений из ВРВП, летальность вследствие первого эпизода кровотечения остается очень высокой [35] даже в случае достижения контроля над кровотечением, так как у пациентов остается высокий риск повторных кровотечений (ПК). Ассоциированная с ПК летальность так же велика, как и в результате первого эпизода кровотечения [36].

Как известно, величина градиента печеночного венозного давления (ГПВД) является лучшим из всех существующих предикторов кровотечений из ВРВП [37]. В случае достижения величины ГПВД ≥ 12 мм рт.ст. у пациентов с ПГ возникает риск развития кровотечения, и, напротив, в случае, если величина ГПВД < 12 мм рт.ст., или она снижается на более чем 20% от базового уровня в результате воздействия терапевтических средств, риск кровотечения значимо снижается [37, 38]. Однако, так как ГПВД является инвазивной процедурой, его определение непригодно для проведения рутинного клинического обследования у большинства пациентов. Вторым важным предиктором возможного кровотечения из ВРВП является размер ВУ, определяемый в процессе проведения эндоскопического скрининга, который входит в современные рекомендации для больных с ЦП [1]. Известно, что размер ВУ более 5 мм, а также видимые красные полосы на варикозных узлах при проведении ЭГДС рассматриваются как предикторы высокого риска развития кровотечения из ВРВП, хотя они обнаруживаются только у 30% пациентов с развившимся кровотечением и указанными параметрами при проведении ЭГДС [39]. При сопоставлении результатов эндоскопического скрининга и измерения ГПВД у одних и тех же больных с ПГ была показана высокая значимая корреляция между этими параметрами [40]. К недостаткам ЭГДС-скрининга относят низкую выявляемость пациентов с риском разрыва варикозных узлов (30–50%), инвазивность и дискомфорт, развивающийся у пациентов, подвергшихся этой процедуре [9]. Таким образом, эндоскопический скрининг как самостоятельный метод не позволяет полноценно идентифицировать пациентов с высоким риском развития первого эпизода кровотечения из ВРВП.

К настоящему времени предложены несколько не эндоскопических и не инвазивных методов и маркеров в целях скрининга ВУ с высоким риском кровотечения и выявления предикторов первого эпизода кровотечения [12–21, 41].

Нами были выявлены неинвазивные предикторы первого эпизода кровотечения: высокий уровень АСТ, высокий показатель фиброза (FIB-4), снижение соотношения количества тромбоцитов/диаметр селезенки и высокая градация показателя LSPS.

Следует сказать, что значимость того или иного предиктора или их комбинации скорее всего связана со временем пребывания в ЛОТП, т.е. временем продолжающейся декомпенсации ЦП и прогрессии ПГ. В нашем случае выявление вышеуказанных предикторов первого эпизода кровотечения определялось довольно длительным сроком ожидания ТП – до 48 месяцев. По своим результатам (использование неинвазивного предиктора в целях прогнозирования риска развития кровотечения) нам близко исследование G.L. Wong et al. [41], показавших, что в период наблюдения, равный $41,3 \pm 12,6$ месяца, значимым предиктором первого эпизода кровотечения оказался показатель ЖС, измеренный методом транзиентной эластографии. Параметрами, взаимосвязанными с ЖС, являются показатели соотношения количества тромбоцитов/диаметр селезенки и показатель LSPS, поскольку при их расчете используется диаметр селезенки, коррелирующий с ЖС. Установлена значимая корреляция между ЖС и LSPS, ЖС и соотношением количества тромбоцитов/диаметр селезенки у больных с ВУ большого размера и первым эпизодом кровотечения [42]. Интересно, что в этом же исследовании установлена высокая корреляция между показателем ГПВД и ЖС в предсказании ВУ большого размера и вероятности развития кровотечения.

Другим предиктором ВУ больших размеров с вероятностью развития первого эпизода кровотечения может быть вирусная этиология ЦП. Так, доля вирусных ЦП в цитируемом выше исследовании G.L. Wong et al. [41] была около 85%.

В другом исследовании показаны значимые предикторы, ведущие к формированию ВУ больших размеров: высокий уровень показателя ЖП, снижение соотношения количества тромбоцитов/диаметр селезенки, увеличение диаметра селезенки, высокое значение показателя индекса фиброза – FIB4 у больных с HCV-ассоциированным ЦП [42].

У больных с HBV-ассоциированным ЦП значимым предиктором развития первого эпизода кровотечения оказался показатель LSPS в случае, если его значение превышало или было равно 6,5 [43]. Эти данные очень близки по своему заключению к нашей работе, показавшей значимое увеличение риска развития первого кровотечения при уровне показателя $LSPS \geq 3,5$.

Выводы

1. Развитие первого эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода отметили у 45,8% пациентов в течение первых 48 месяцев после постановки пациентов в лист ожидания трансплантации печени.

2. Независимыми значимыми предикторами развития первого эпизода кровотечения являются: высокий уровень аспарагиновой трансаминазы, высокий показатель фиброза (FIB-4), снижение соотношения количества тромбоцитов/диаметр селезенки и высокая градация показателя LSPS (индекса соотношения жесткости печени, диаметра селезенки и количества тромбоцитов).

3. Риск развития первого эпизода кровотечения прогрессивно нарастает при $LSPS \geq 3,5$ и достигает максимальных значений у пациентов, ожидающих трансплантацию печени в сроки до 48 месяцев от времени включения в лист ожидания, в то время как при $LSPS < 3,5$ мм рт.ст. он минимален в те же сроки наблюдения.

Список литературы / References

1. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310–335. PMID: 27786365 <https://doi.org/10.1002/hep.28906>
2. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: varices, hepatic encephalopathy, and related complications. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(2):83–127. PMID: 31918536 <https://doi.org/10.3350/cmh.2019.0010n>
3. Rahimi RS, Rockey DC. Complications and outcomes in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27(3):204–209. PMID: 21451410 <https://doi.org/10.1097/mog.0b013e3283460c7d>
4. Shin J, Yu JH, Jin YJ, Yim HJ, Jung YK, Yang JM, et al. Acute-on-chronic liver failure as a major predictive factor for mortality in patients with variceal bleeding. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(4):540–553. PMID: 32937688 <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0034>
5. Jung JH, Jo JH, Kim SE, Bang CS, Seo SI, Park CH, et al. Minimal and maximal extent of band ligation for acute variceal bleeding during the first endoscopic session. *Gut Liver*. 2022;16(1):101–110. PMID: 34446612 <https://doi.org/10.5009/gnl20375>
6. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII Faculty. Baveno VII – renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959–974. PMID: 35120736 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>
7. Lesmana CRA, Raharjo M, Gani RA. Managing liver cirrhotic complications: overview of esophageal and gastric varices. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(4):444–460. PMID: 33053928 <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0022>
8. De Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743–752. PMID: 26047908 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>
9. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND,

- Carey WD; Practice Guidelines Committee of American Association for Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2086–2102. PMID: 17727436 <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01481.x>
10. de Franchis R. Noninvasive diagnosis of esophageal varices: is it feasible? *Am J Gastroenterol.* 2006;101(11):2520–2522. PMID: 17090281 <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00880.x>
11. Sen S, Griffiths WJ. Non-invasive prediction of oesophageal varices in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(15):2454–2455. PMID: 18416480 <https://doi.org/10.3748/wjg.14.2454>
12. Sebastiani G, Tempesta D, Fatovich G, Castera L, Halfon P, Bourliere M, et al. Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: results of a multicenter, large-scale study. *J Hepatol.* 2010;53(4):630–638. PMID: 20615567 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.04.019>
13. Deng H, Qi X, Peng Y, Li J, Li H, Zhang Y, et al. Diagnostic accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, and king scores for diagnosis of esophageal varices in liver cirrhosis: a retrospective study. *Med Sci Monit.* 2015;21:3961–3977. PMID: 26687574 <https://doi.org/10.12659/msm.895005>
14. González-Ojeda A, Cervantes-Guevara G, Chávez-Sánchez M, Dávalos-Cobán C, Ornelas-Cázares S, Macías-Amezcu MD, et al. Platelet count/spleen diameter ratio to predict esophageal varices in Mexican patients with hepatic cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(8):2079–2084. PMID: 24616574 <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i8.2079>
15. Giannini EG, Zaman A, Kreil A, Floreani A, Dulbecco P, Testa E, et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(11):2511–2519. PMID: 17029607 <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00874.x>
16. Wang H, Wen B, Chang X, Wu Q, Wen W, Zhou F, et al. Baveno VI criteria and spleen stiffness measurement rule out high-risk varices in virally suppressed HBV-related cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;74(3):584–592. PMID: 33039403 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.034>
17. Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Kim JK, Paik YH, et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1382–1390. PMID: 20087336 <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.750>
18. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(1):102–111.e1. PMID: 23058320 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.001>
19. Lee HA, Kim SU, Seo YS, Lee YS, Kang SH, Jung YK, et al. Prediction of the varices needing treatment with non-invasive tests in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Liver Int.* 2019;39(6):1071–1079. PMID: 30589490 <https://doi.org/10.1111/liv.14036>
20. Xu XD, Dai JJ, Qian JQ, Pin X, Wang WJ. New index to predict esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol.* 2014;20(22):6989–6994. PMID: 24944493 <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.6989>
21. Kraja B, Mone I, Akshija I, Koçol-lari A, Prifti S, Burazeri G. Predictors of esophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients. *World J Gastroenterol.* 2017;23(26):4806–4814. PMID: 28765702 <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i26.4806>
22. Cifci S, Ekmen N. Evaluation of non-invasive fibrosis markers in predicting esophageal variceal bleeding. *Clin Endosc.* 2021;54(6):857–863. PMID: 34034454 <https://doi.org/10.5946/ce.2021.028>
23. Hong WD, Zhu QH, Huang ZM, Chen XR, Jiang ZC, Xu SH, et al. Predictors of esophageal varices in patients with HBV-related cirrhosis: a retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:11. PMID: 19196464 <https://doi.org/10.1186/1471-230x-9-11>
24. Alempijevic T, Sokic-Milutinovic A, Milicic B, Jesic R, Balovic A, Popovic D, et al. Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with alcoholic cirrhosis. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(3):239–246. PMID: 22798113 <https://doi.org/10.4318/tjg.2012.0463>
25. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и Здравоохранение.* 2017;(6):5–27. Sharashova EE, Kholmatoва KK, Gorbato-va MA, Grjibovski AM. Cox regression in health sciences using SPSS software. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare].* 2017;(6):5–27. (In Russ.).
26. Hosmer JR. DW, Lemeshow S, May S. *Applied survival analysis: regression modeling of time-to-event data.* second edition. New York: John Wiley & Sons; 2008. <https://doi.org/10.1002/9780470258019>
27. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;70(1):151–171. PMID: 30266282 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
28. Bezjak M, Stresec I, Kocman B, Jadrijević S, Filipce Kanizaj T, Antonijević M, et al. Influence of donor age on liver transplantation outcomes: a multivariate analysis and comparative study. *World J Gastrointest Surg.* 2024;16(2):331–344. PMID: 38463351 <https://doi.org/10.4240/wjgs.v16.i2.331>
29. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2023;25(3):8–30. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2023;25(3):8–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-8-30>
30. D'Amico G, Zipprich A, Villanueva C, Sordà JA, Morillas RM, Garcovich M, et al. Further decompensation in cirrhosis: Results of a large multicenter cohort study supporting Baveno VII statements. *Hepatology.* 2024;79(4):869–881. PMID: 37916970 <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000652>
31. Jalan R, D'Amico G, Trebicka J, Moreau R, Angeli P, Arroyo V. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;75(Suppl 1):S14–S26. PMID: 34039485 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.018>
32. D'Amico G, Bernardi M, Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2022;76(1):202–207. PMID: 34157322 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.018>

org/10.1016/j.jhep.2021.06.018

33. Shukla R, Kramer J, Cao Y, Ying J, Tansel A, Walder A, et al. Risk and predictors of variceal bleeding in cirrhosis patients receiving primary prophylaxis with non-selective beta-blockers. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1778–1787. PMID: 27670600 <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.440>

34. Haq I, Tripathi D. Recent advances in the management of variceal bleeding. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017;5(2):113–126. PMID: 28533909 <https://doi.org/10.1093/gastro/gox007>

35. Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2014;146(2):412–419.e3. PMID: 24148622 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.018>

36. O'Brien J, Triantos C, Burroughs AK. Management of varices in patients with cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(7):402–412. PMID: 23545523 <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.51>

37. La Mura V, Garcia-Guix M, Berzigot-

ti A, Abraldes JG, García-Pagán JC, Villanueva C, et al. A prognostic strategy based on stage of cirrhosis and HVPG to improve risk stratification after variceal bleeding. *Hepatology*. 2020;72(4):1353–1365. PMID: 31960441 <https://doi.org/10.1002/hep.31125>

38. Eisenbrey JR, Dave JK, Halldorsdottir VG, Merton DA, Miller C, Gonzalez JM, et al. Chronic liver disease: noninvasive subharmonic aided pressure estimation of hepatic venous pressure gradient. *Radiology*. 2013;268(2):581–588. PMID: 23525208 <https://doi.org/10.1148/radiol.13121769>

39. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*. 1988;319(15):983–989. PMID: 3262200 <https://doi.org/10.1056/nejm198810133191505>

40. Lee E, Kim YJ, Goo DE, Yang SB, Kim HJ, Jang JY, et al. Comparison of hepatic venous pressure gradient and endoscopic grading of esophageal varices.

World J Gastroenterol. 2016;22(11):3212–3219. PMID: 27003998 <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i11.3212>

41. Wong GL, Liang LY, Kwok R, Hui AJ, Tse YK, Chan HL, et al. Low risk of variceal bleeding in patients with cirrhosis after variceal screening stratified by liver/spleen stiffness. *Hepatology*. 2019;70(3):971–981. PMID: 30681726 <https://doi.org/10.1002/hep.30522>

42. Elbasiony M, Abed H, Alaskalan HM, Saleh A. Transient elastography and platelet count as noninvasive predictors of gastroesophageal varices in patients with compensated hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *Med J Armed Forces India*. 2023;79(6):710–717. PMID: 37981928 <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.08.008>

43. Kim BK, Kim DY, Han KH, Park JY, Kim JK, Paik YH, et al. Risk assessment of esophageal variceal bleeding in B-viral liver cirrhosis by a liver stiffness measurement-based model. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1654–1662, 1730. PMID: 21691339 <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.160>

Информация об авторах

**Вячеслав Леонидович
Коробка**

проф., д-р мед. наук, главный врач ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»; заведующий кафедрой реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
<https://orcid.org/0000-0003-3205-4647>, korobka_vl@rostgmu.ru
 19% – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

**Юрий Владиленович
Хоронько**

проф., д-р мед. наук, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, врач хирург хирургического отделения ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
<https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>, khoronko507@gmail.com.
 18% – разработка дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания

**Виктор Дмитриевич
Пасечников**

проф., д-р мед. наук, врач гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Центра хирургии и координации донорства (областного) ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»; профессор кафедры терапии с курсом диетологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0003-2280-3931>, passetchnikov@mail.ru
 18% – разработка концепции исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи

**Роман Вячеславович
Коробка**

канд. мед. наук, директор Центра хирургии и координации донорства ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»; доцент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-4489-4232>, roman_korobka@icloud.com
 15% – проверка критически важного интеллектуального содержания, анализ и интерпретация данных

**Михаил Владимирович
Малеванный**

канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2 ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»; ассистент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-0737-7455>, doctorm.m@mail.ru
 10% – обоснование рукописи, редактирование статьи

**Екатерина Сергеевна
Пак**

канд. мед. наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением Центра хирургии и координации донорства (областного) ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»; ассистент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-9552-2666>, katty_pack-k@mail.ru
 10% – анализ и интерпретация данных

**Дмитрий Викторович
Пасечников**

канд. мед. наук, доцент кафедры терапии с курсом диетологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-7302-3690>, spicher@mail.ru
 10% – анализ и интерпретация данных

Information about the authors

Vyacheslav L. Korobka

Prof., Dr. of Sci. (Med.), Head Physician of the Rostov Regional Clinical Hospital; Head of the Department of Reconstructive, Cardiovascular, Thoracic, Maxillofacial Surgery and Transplantology, Rostov State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-3205-4647>, korobka_vl@rostgmu.ru
19%, development of the study concept and design, verification of critically important intellectual content, final approval for publication of the manuscript

Yuriy V. Khoronko

Prof., Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy, Rostov State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>, khoronko507@gmail.com
18%, development of the study design, verification of critically important intellectual content

Viktor D. Pasechnikov

Prof., Dr. of Sci. (Med.), Gastroenterologist, Gastroenterological Department of the Center for Surgery and Donation Coordination, Rostov Regional Clinical Hospital; Professor of the Department of Therapy with the Course of Dietetics, Stavropol State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-2280-3931>, passetchnikov@mail.ru
18%, development of the study concept, analysis and interpretation of data, final approval of the manuscript for publication

Roman V. Korobka

Cand. Sci. (Med.), Director of the Center for Surgery and Donation Coordination, Rostov Regional Clinical Hospital; Associate Professor of the Department of Reconstructive, Cardiovascular, Thoracic, Maxillofacial Surgery and Transplantology, Rostov State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-4489-4232>, korobka_rv@rostgmu.ru
15%, verification of critical intellectual content, analysis and interpretation of data

Mikhail V. Malevanny

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of X-Ray Surgery N 2, Rostov Regional Clinical Hospital; Teaching Assistant at the Department of Reconstructive, Cardiovascular, Thoracic, Maxillofacial Surgery and Transplantology, Rostov State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-0737-7455>, doctorm.m@mail.ru
10%, justification of the manuscript, editing of the article

Ekaterina S. Pak

Cand. Sci. (Med.), Chief of Gastroenterology Department of the Center for Surgery and Donation Coordination of Rostov Regional Clinical Hospital; Teaching Assistant at the Department of Reconstructive, Cardiovascular, Thoracic, Maxillofacial Surgery and Transplantology, Rostov State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-9552-2666>, katya_pack-k@mail.ru
10%, analysis and interpretation of data

Dmitriy V. Pasechnikov

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy with the Course of Dietetics, Stavropol State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-7302-3690>, spicher@mail.ru
10%, analysis and interpretation of data

Статья поступила в редакцию 02.07.2024;
одобрена после рецензирования 05.08.2024;
принята к публикации 18.09.2024

The article was received on July 2, 2024;
approved after reviewing on August 5, 2024;
accepted for publication on September 18, 2024