

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СТЕАТОЗА ПЕЧЁНОЧНОГО ГРАФТА У ДОНОРА С УСТАНОВЛЕННОЙ СМЕРТЬЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА



В. В. Юрковский, А. М. Шестюк, А. С. Карпицкий, Р. П. Лавринюк
Брестская областная клиническая больница, Брест, Беларусь

Рост числа пациентов, нуждающихся в трансплантации печени, ставит вопрос о расширении и уточнении критериев пригодности печёночного графта для трансплантации, а также показывает необходимость разработки новых, быстрых и неинвазивных методов оценки функционального состояния печени на этапе обследования донора и его кондиционирования. Печёночные графты с выраженным стеатозом, которые ранее считались непригодными для трансплантации, из-за высокого риска развития ранней дисфункции теперь рассматриваются для пересадки как потенциальные. Существует несколько способов диагностики и определения стадии стеатоза, но, к сожалению, на сегодняшний день ни один из них не может дать точную и быструю оценку его степени развития в печёночном графте. В настоящее время «золотой стандарт» определения стеатоза печени – биопсия с последующим исследованием гепатобиоптата патоморфологом. Существуют также прогностические модели, неинвазивные тесты и инструментальные методы, эффективность которых доказана – это ультразвуковое исследование печени с эластографией, рентген-контрастная компьютерная томография и рентген-контрастная компьютерная томография печени с определением плотности печёночной ткани. Принятие решения о пригодности печёночного графта для трансплантации зависит от многих факторов как со стороны донора, так и со стороны реципиента, и правильным будет полагать, что эти данные надо учитывать в совокупности. В настоящем обзоре нами рассматриваются все подходы, которые в настоящее время используются для количественной и качественной оценки стеатоза в трансплантатах печени у донора со смертью головного мозга.

Ключевые слова: стеатоз печени, печёночный графт, неинвазивные методы диагностики, трансплантация печени, макроvesкулярный и микроvesкулярный стеатоз, метаболический синдром.

NON-INVASIVE METHODS FOR ASSESSING HEPATIC GRAFT STEATOSIS IN A DECEASED DONOR WHO IS DECLARED BRAIN-DEAD

V. V. Yurkouski, A. M. Schestuk, A. S. Karpicki, R. P. Lavrinuk
Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Belarus

The increase in the number of patients requiring liver transplantation raises the question of expanding and clarifying the criteria of hepatic grafts suitability for transplantation, and also shows the need to develop new, fast and non-invasive methods for assessing the functional state of the liver at the stage of donor examination and treatment. Hepatic grafts with severe steatosis, previously considered unsuitable for transplantation due to the higher risk of primary graft failure, are now referred to as potential for transplantation. There are several ways to diagnose and determine the stage of steatosis, but, unfortunately, today none of them can give an accurate and rapid assessment of its grade in a hepatic graft. Currently, the "gold standard" for determining liver steatosis is a biopsy with subsequent examination of samples by a pathomorphologist. There are also prognostic models, non-invasive tests and instrumental methods, the effectiveness of which has been proven - these are ultrasound elastography, contrast computed tomography and contrast computed tomography with liver density measurement. The decision on the suitability of a hepatic graft for transplantation depends on many factors, both on the part of the donor and on the part of the recipient, and it would be correct to assume that these data should be taken into account in aggregate. The review covers all the approaches currently used to quantify and qualitatively assess steatosis in liver transplants from a brain-dead donor.

Keywords: Hepatic steatosis, liver graft, non-invasive diagnostic techniques, liver transplantation, macrovesicular and microvesicular steatosis, metabolic syndrome.

Автор, ответственный за переписку:

Юрковский Василий Васильевич, УЗ «Брестская областная клиническая больница»;
e-mail: yurkovskij.v@gmail.com

Corresponding author:

Yurkouski Vasili, Health care institution «Brest Regional Clinical Hospital»;
e-mail: yurkovskij.v@gmail.com

Для цитирования:

Неинвазивные методы оценки стеатоза печеночного графта у донора с установленной смертью головного мозга / В. В. Юрковский, А. М. Шестюк, А. С. Карпицкий, Р. П. Лавринюк // Гепатология и гастроэнтерология. 2021. Т. 5, № 2. С. 124-131. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-2-124-131>

For citation:

Yurkouski VV, Schestuk AM, Karpicki AS, Lavrinuk RP. Non-invasive methods for assessing hepatic graft steatosis in a donor with established brain death. Hepatology and Gastroenterology. 2021;5(2):124-131. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-2-124-131>

Введение

Во всем мире наблюдается отчетливая тенденция к неуклонному росту числа пациентов с терминальной стадией заболевания печени – циррозом печени. Несмотря на наличие множества методов консервативного и оперативного лечения, чаще всего единственным радикальным способом оказания помощи пациентам остается трансплантация печени [1].

В настоящее время остро стоит вопрос об оценке функционального состояния печени на этапе обследования донора и его кондиционирования, а также о расширении и уточнении критериев пригодности печеночного графта для трансплантации [2].

Основные факторы риска развития посттрансплантационной печеночной недостаточности – возраст донора, ишемические-реперфузионные повреждения и сопутствующие заболевания печеночного графта, в числе которых основное место занимает жировая алкогольная и неалкогольная дистрофия донорской печени, или стеатоз печени (СП), на фоне которой развиваются воспалительные и некротические изменения в паренхиме (стеатогепатит) органа [3-5].

В статье представлен обзор литературных данных **по** оценке неинвазивных методов диагностики СП и возможности их применения в диагностике печеночного графта у доноров с установленной смертью головного мозга.

Произведен поиск соответствующих исследований за последние 10 лет в таких базах данных, как NCBI, PubMed. Ключевые фразы, которые использовались для поиска литературы, – «стеатоз печени», «печеночный графт», «макро- и микровезикулярный стеатоз печени», «диагностика стеатоза печени», «жировая болезнь печени», «неинвазивные методы оценки стеатоза печени», после чего для расширения поиска использована функция по поиску похожих статей.

СП – одно из наиболее распространенных заболеваний печени в популяции развитых стран мира и параллельно – наиболее важный независимый фактор риска развития дисфункции трансплантата в послеоперационном периоде [6-8]. СП встречается более чем у 30% взрослого населения мира и характеризуется накоплением макровезикулярных и (или) микровезикулярных липидных капель в богатых триглицеридами (ТГ) гепатоцитах при отсутствии воспаления или повреждения печени [9].

В литературных источниках жировая дистрофия печени описана как самостоятельная нозологическая единица или спектр заболеваний печени, возникающих вследствие накопления жиров (преимущественно триглицеридов) гепатоцитами [9, 2]. СП, или жировая дистрофия, определяется как внутripеченочное накопление ТГ как минимум в 5% гепатоцитов [10]. Фактора-

ми, приводящими к развитию данного заболевания, принято считать две основные группы болезней, связанных с употреблением алкоголя в токсических дозах (первая причина) и связанные с развитием метаболического синдрома (вторая причина) [11-14]. В зависимости от капель ТГ в гепатоцитах СП бывает макровезикулярным и микровезикулярным, причем последний считается более благоприятным по клиническому течению. Степень СП определяется на основе процентного содержания жира в гепатоцитах (или от массы печени): степень 0 – здоровая (<5%), степень 1 – легкая (5-33%), степень 2 – умеренная (34-66%), степень 3 – тяжелая (> 66%) [7-8].

Патогенетически можно выделить две причины развития СП: *неалкогольная и алкогольная*.

Неалкогольная жировая дистрофия печени – это состояние, которое охватывает большое количество разных патологических факторов, связанных с повреждением паренхимы печени без приема токсических доз алкоголя. С течением времени установлено, что чаще всего данная болезнь связана с метаболическими нарушениями в организме, к которым в первую очередь относятся ожирение, сахарный диабет 2 типа и метаболическая дисрегуляция [11]. Поэтому термин «неалкогольная жировая болезнь печени», который используется с 1980 г., было решено заменить на «метаболически ассоциированную жировую болезнь печени» (МАЖБП) [12]. Введение термина МАЖБП позволит обозначить обширную группу клинических случаев, схожих между собой общностью патогенеза, а также подчеркнуть ключевую роль системности заболевания, многофакторности его патогенеза и гуморальную основу происходящих изменений [15]. Ожидается, что цирроз печени, связанный с МАЖБП, станет основным показанием для трансплантации во всем мире в течение следующего десятилетия [13]. Патогенез данной группы заболеваний заключается в накоплении клетками печени триглицеридов при избыточном образовании свободных жирных кислот (СЖК) в организме человека и, как следствие, – повышенной транспортировкой их в печень. При этом в митохондриях гепатоцитов происходит снижение скорости β-окисления кислот и накопление в клетках свободных радикалов, которые оказывают повреждающее действие на клетки печени [16]. Это приводит к снижению синтеза липопротеинов очень низкой плотности, в составе которых триглицериды удаляются из печени [17]. Патологическое прогрессирование МАЖБП развивается ориентировочно по принципу «трех ударов», а именно – стеатозу, липотоксичности и воспалению [16].

Алкогольная болезнь печени (АБП), связанная с приемом токсических доз алкоголя, также достаточно распространенное заболевание не только в Европе, но и в США. Заболевание мо-

жет быть вызвано хроническим употреблением алкоголя, превышающим суточное количество – это употребление более 40 г этилового спирта в день (что составляет 375 мл 13% вина или более 1 литра 5% пива) в течение длительного периода времени (годы) [14]. АБП развивается медленно, сопровождается постоянным хроническим повреждением печени и воспалением, в конечном итоге приводящим к прогрессирующему фиброзу и циррозу. Ранняя патофизиологическая реакция на хроническое употребление алкоголя – это накопление жира (в основном триглицеридов, фосфолипидов и эфиров холестерина) в гепатоцитах [18]. Алкоголь не вносит прямого вклада в синтез жирных кислот, тогда как продукт его окисления, такой как ацетат, метаболит ацетальдегида, может быть преобразован в ацетил-КоА, который действительно способствует синтезу жирных кислот. Потребление алкоголя может вызывать накопление жира в печени при помощи нескольких опосредованных механизмов [19]:

1. Потребление алкоголя повышает отношение восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАД) к окисленному НАД (НАДН/НАД+) в гепатоцитах, что препятствует β -окислению жирных кислот в митохондриях и приводит к стеатозу.

2. Потребление алкоголя может усиливать экспрессию в клетках печени SREBP-1c – транскрипционного фактора, который стимулирует экспрессию липогенных генов, что ведет к увеличению синтеза жирных кислот.

3. Алкоголь инактивирует рецептор- α , активируемый пролифератором пероксисом (PPAR α). Это ядерный гормональный рецептор, который усиливает экспрессию многих генов, участвующих в транспорте и окислении свободных жирных кислот.

4. Употребление алкоголя вызывает липолиз и гибель адипоцитов, что приводит к повышению концентрации циркулирующих жирных кислот, их последующему накоплению в печени.

Несмотря на достаточно разные этиологические факторы и принципы патогенеза возникновения СП, их объединяет общий конечный результат – развитие воспалительных и некротических изменений в паренхиме (стеатогепатит) органа, приводящих в дальнейшем к циррозу [14, 16-19]. МАЖБП и АБП – важнейшие причины заболеваемости и смертности во всем мире как из-за возникающих сердечно-сосудистых, печёночных и онкологических осложнений, так и потому, что они становятся ведущей причиной развития терминальной стадии заболевания печени. Распространенность в мире составляет более 30%, что сопоставимо с масштабами эпидемии [9].

Ранее печёночное повреждение, вызванное вирусом хронического гепатита С, было основным показанием для трансплантации печени в

мире. Однако с появлением противовирусных препаратов прямого действия ситуация кардинально изменилась. Ожидается, что цирроз, связанный с МАЖБП и АБП, станет основным показанием для трансплантации печени у человека [2].

Существует несколько механизмов развития дисфункции печёночного трансплантата, обусловленных ишемически-реперфузионными повреждениями печёночного графта (ИРП). Они основываются на повышенном образовании токсических цитокинов и активации клеток Купфера с сопутствующей провоспалительной активацией, а также накоплении свободных радикалов, которые обладают повреждающим действием на митохондрии гепатоцитов [20]. В других исследованиях указывается на то, что нарушение синусоидальной микроциркуляции в печени со стеатозом – основная причина дисфункции трансплантата, что связано с повреждением синусоидальных эндотелиальных клеток печени как от тепловой ишемии, так и от холодовой [21]. При СП из-за накопления жира в цитоплазме гепатоцитов происходит увеличение клеточного объема, особенно за счет макроvesикулярного стеатоза, который уменьшает размер синусоидального пространства печени и может способствовать частичной или полной закупорке последнего, что вызывает снижение кровотока в печени и гибель гепатоцитов [22]. Сообщалось, что в гепатоцитах с жировой инфильтрацией после ИРП развивается массивный некроз, а не апоптоз, который наблюдается в здоровой печени. Это может быть связано с низкой выработкой аденозинтрифосфата и дисфункцией регуляторных механизмов [23]. Таким образом, степень выраженности стеатоза печени может быть рассмотрена как фактор риска, связанный с худшими исходами после трансплантации печени и идентифицирован как независимый фактор риска.

Оценка печёночного графта производится в 2 этапа: во время кондиционирования потенциального донора и непосредственно во время операции (мультиорганного забора).

Во время кондиционирования донора чаще используют неинвазивные методы, позволяющие хирургу-трансплантологу решить вопрос, который касается пригодности печёночного трансплантата. Эти методы основаны на 2 разных подходах – «биологический», основанный на количественной оценке биомаркеров в крови, и «физический», основанный на измерении жесткости печени с использованием методов эластографии на основе ультразвукового (УЗИ) или магнитно-резонансного методов (МРТ), а также рентген-компьютерной томографии (РКТ) [24]. Но на сегодняшний день ни один из методов не может считаться качественно и количественно «идеальным методом» [9].

Хорошо зарекомендовали себя методы, представляющие собой прогностические модели, которые могут помочь принять решение о пригодности печёночного графта для трансплантации. Полагаться только на данные методы тоже неверно, так как они имеют свои ограничения [2]. Наиболее распространен индекс донорского риска (ИДР). Этот индекс используется для прогнозирования выживаемости трансплантата после пересадки, связанной с частотой послеоперационных осложнений. Чем ниже качество печёночного графта и, соответственно, более высокий показатель ИДР, тем выше вероятность развития послеоперационных осложнений. При расчете индекса используют девять факторов: возраст донора, расовая принадлежность, рост, смерть от цереброваскулярных нарушений, доноры после остановки сердечной деятельности, причина смерти, классифицированная как «другая» (за исключением травмы, цереброваскулярных нарушений или аноксии), использовались ли целая печень или сектор, время холодовой ишемии и расположение органов в зависимости от зоны обслуживания донора. Однако эта модель имеет ограничения, в первую очередь связанные с невозможностью оценить ишемически-реперфузионные повреждения [25].

Другой метод – модель оценки баланса рисков (МОБР), основан на оценке наличия СП, частично решает эту проблему. МОБР базируется на возрасте донора и реципиента, модели терминальной стадии болезни печени (MELD), времени холодовой ишемии, наличии факта ретрансплантации. Значения данного показателя колеблются в диапазоне от 0 до 27 со средним значением 18. Были определены три группы риска по МОБР: 0-9 – низкая заболеваемость, низкая смертность; 10-18 – повышенная заболеваемость, низкая смертность; >18 – высокая заболеваемость, высокая смертность. МОБР от 0 до 18 сопоставима с 5-летней выживаемостью трансплантата более 60% [26, 27]. Данные прогностические модели помогают в принятии решения, но не могут быть использованы как единственный метод для выбора печёночного графта.

Математические модели, основанные на биохимических показателях, могут помочь в принятии решения о пригодности печёночного графта для трансплантации, а также сопоставить данные донора и реципиента. Однако необходимые для этого показатели (α -2-макроглобулин (A2M), аполипопротеин A1, гликированный гемоглобин, преальбумин, ЛПНП, ЛПВП и т. д.) и инструментальное оснащение не всегда доступны в учреждениях здравоохранения, где находится потенциальный донор [2, 28]. SteatoTest – это первый метод, предложенный для количественной оценки СП, расчет которого основан на 12 показателях: аланинаминотрансферазы (АЛТ), А2М,

аполипопротеина A-1, гаптоглобина, общего билирубина, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП), общего холестерина, триглицеридов (ТГ), глюкозы, возраста, пола, индекса массы тела (ИМТ). Чувствительность стеатотеста составляет 90%, специфичность 88% [29]. В 2018 г. разработан и запатентован SteatoTest-2, который не уступает SteatoTest первого поколения, но не включает ИМТ и билирубин, поскольку эти два компонента могут увеличить вариабельность теста из-за оценки веса и роста [30]. Кроме того, используя УЗИ, МРТ и биопсию печени в сочетании с лабораторными методами, были разработаны еще 5 неинвазивных методов – это индекс жировой дистрофии печени (FLI), индекс СП (QRU), продукт накопления липидов (LAP), индекс неалкогольного стеатогепатита (ION) и шкала NAFLD-LFS [24, 29, 31-34].

Индекс жировой дистрофии печени (FLI) включает 4 показателя: ИМТ, окружность талии, триглицериды и ГГТП, колеблется в диапазоне от 0 до 100. Чувствительность данного метода составляет 87%, специфичность 86%. Важно отметить, что FLI связан с метаболическим синдромом [31].

Индекс СП (QRU) был разработан в корейской популяции и включает 3 параметра – ИМТ, наличие диабета и соотношение АСТ/АЛТ с чувствительностью 93% и специфичностью 92% [32].

Метод “LAP” (англ: *lipid accumulation product*) рассчитывается также с учетом трех показателей (окружность талии, триглицериды и пол). Исследования, в которых использовался этот метод, показали, что он имеет умеренную точность для определения СП [33]. В категорию данных тестов можно включить индекс неалкогольного стеатогепатита (ION), он также разработан в рамках NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994). В этом тесте используются разные показатели в зависимости от пола (мужчины: соотношение окружности талии и бёдер, ТГ, АЛТ и “НОМА” (Homeostatic model assessment); женщины: ТГ, АЛТ и НОМА). Данный тест имел чувствительность 81% и специфичность 82% [34].

Шкала “NAFLD-LFS” (шкала жирности печени) основана на 5 параметрах: наличие метаболического синдрома, наличие диабета 2 типа, уровень инсулина натощак, уровень АСТ и соотношение АСТ/АЛТ. Данный метод имеет чувствительность 86% и специфичность 71%. Несмотря на то, что все эти неинвазивные тесты прошли независимую валидацию, их характеристики сравнить достаточно сложно, так как их проверка производилась разными эталонными методами (биопсия печени, УЗИ, МРТ). Тем не менее, когда ретроспективно сравнивали FLI, NAFLD-LFS, HSI в одной и той же когорте из 324 пациентов с подозрением на МАЖБП и биопсией печени, их значения для диагностики стеатоза

(>5%) не различались (0,83, 0,80 и 0,81, соответственно) [35].

Несмотря на достаточно высокую чувствительность и специфичность, указанные тесты не приобрели особой популярности, так как имеют ряд недостатков – это необходимость в наличии дорогостоящего оборудования, реагентов для биохимического анализатора и обученного медперсонала. Возникают сложности и со сбором анамнеза, с определением ИМТ, показателем, который входит в большинство тестов. Это связано с тем, что потенциальные доноры поступают в больницы уже в бессознательном состоянии, что затрудняет точное определение веса и роста [24].

«Физические» методы, основанные на измерении жесткости печени, могут быть полезны для определения СП у потенциального донора. Основные из них – УЗИ, КТ и МРТ [36-38].

Обычное УЗИ – наиболее часто используемый метод визуализации для диагностики СП, поскольку оно широко доступно в медицинских учреждениях, изучено на достаточно высоком уровне амбулаторным врачом и недорого в обслуживании. Типичные признаки данного метода – повышенная гиперэхогенность по сравнению с паренхимой правой почки, потому что жировые клетки имеют более высокую эхогенность [37]. В большом метаанализе (34 исследования, 2815 пациентов с подозреваемыми или известными заболеваниями печени) совокупная чувствительность и специфичность УЗИ, позволяющего определить ожирение печени в сравнении с биопсией печени в качестве эталона, составили 85% (80-89%) и 93% (87-97%), соответственно [36]. Однако врач, выполняющий УЗИ в клинической практике, констатируют только наличие или отсутствие СП, это при том, что его можно диагностировать при содержании жира в печени более 20%. Проведение УЗИ затруднено также у доноров с конституциональным ожирением [39].

На данный момент наиболее широко используемый метод визуализации СП во всем мире – эластография на основе ультразвуковой диагностики, который основывается на скорости микроперемещений поперечных волн, индуцированных в ткани печени. Данный метод достаточно эффективен, но у него есть одно большое ограничение – это дороговизна и необходимость в наличии обученного специалиста [36].

КТ может обеспечить высокую эффективность для качественной и количественной оценки СП, особенно для макровезикулярного стеатоза более 30% [37]. Он основывается на объективном измерении ослабления рентгеновского излучения в единицах Хаунсфилда здоровой печени по сравнению с ослаблением излучения здоровой селезенки. Данный метод, использующий коэффициент ослабления печени/селезенки, имеет высокую чувствительность

и специфичность (пороговое значение 0,9 для соотношения печени/селезенки на КТ, обеспечивает чувствительность 79% и специфичность 97% для обнаружения СП) [40]. Но, несмотря на плюсы, данный метод имеет весомые недостатки – это невозможность определения степени СП, влияние наличия фиброза, отека, накопления гликогена или повышенного отложения железа. Важны также дороговизна исследования и наличие компьютерного томографа не во всех клиниках [37, 40].

Последний метод визуализации, но далеко не последний по эффективности – это МРТ, инструментальный метод исследования, имеющий высокую точность обнаружения жира в печени и дающий наилучшие результаты в отношении чувствительности и специфичности для диагностики стеатоза данного органа. Этот метод основан на способности различать сигналы от жира и воды, что позволяет качественно и количественно определять степень жирового перерождения печени. Этот метод достаточно хорош при оценке степени жировой инфильтрации, но менее точен при наличии фиброза. Чувствительность при оценке стеатоза составляет от 72,7 до 100%, специфичность – от 92 до 95,7% [38]. Однако у данного метода также имеются неоспоримые недостатки, самый важный из которых – это невозможность отличить макростеатоз от микростеатоза, что, как нами уже отмечалось, весьма важно для определения качества печёночного графта. Более того, он остается таким же дорогим и долгим по выполнению, что при нестабильности донора играет первостепенную роль.

Все перечисленные неинвазивные методы оценки стеатоза печени могут быть применены во время кондиционирования потенциального донора. Однако наличие недостатков, основные из которых – отсутствие всех необходимых биомаркеров, дороговизна, отсутствие инструментального оснащения и невозможность отличить макростеатоз от микростеатоза – не позволяет их широко применять в учреждениях здравоохранения. Поэтому «золотым стандартом» до сих пор остается биопсия печени, выполнение которой в некоторых странах считается обязательным условием [41].

Определение стеатоза печёночного трансплантата биопсийным методом с последующим исследованием гепатобиоптата патоморфологом позволяет исключить графты с выраженным стеатозом и в итоге привести к снижению количества послеоперационной дисфункции трансплантата [42]. К тому же это единственный достоверный метод, позволяющий дифференцировать макростеатоз от микростеатоза, что важно при оценке последующей функции графта. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что результаты трансплантации печени хуже, когда в печёночном графте более

30% ткани с макростеатозом [43-45]. В отличие от последнего микростеатоз, даже если он присутствует в заметной степени, обычно не связан с плохими результатами трансплантации печени. Поэтому важно оценивать стеатоз печени, основываясь на выраженности макростеатоза, классифицировать как легкую (<30% от общей массы печени), среднетяжелую (30-60%) и тяжелую степень (>60%). Данная классификация важна, так как имеются исследования, в которых говорится, что печёночные графты с микростеатозом, независимо от процента поражения, и умеренным макростеатозом (<30%) после трансплантации имеют 5-летнюю выживаемость более 60%, тогда как графты со средним и тяжелым макростеатозом – менее 50% [26].

Однако при многих плюсах данный метод имеет и минусы:

1. Это инвазивный метод, который может привести к кровотечению и смерти донора.

2. Биопсия – это метод, который сложно провести за короткое время, что ограничивает его использование. Оценка замороженных срезов (метод, который используется для экспресс-биопсии) дает большее число ошибочных результатов по сравнению со срезами, залитыми парафином.

3. Для оценки стеатоза печени используется биоптат, полученный в основном при помощи тонкоигльной биопсии, поскольку распределение стеатоза на разных участках печени может различаться на 30% (расхождение может быть на 1 стадию стеатоза). Чтобы нивелировать данное различие, рекомендуется использовать биоптат размерами не менее 4 см, что затруднительно выполнить на этапе кондиционирования потенциального донора [46].

Ввиду всех особенностей проведения биопсии печени результаты должны рассматриваться индивидуально, в зависимости от сложившейся ситуации и потребности в печёночном графте.

Несмотря на все имеющиеся методы оценки печёночного графта, врач-хирург по-прежнему больше полагается на интраоперационную визуальную оценку трансплантата, данный подход весьма субъективен, имеет большую вариабельность у разных врачей, на плечи которых ложится груз ответственности по принятию решения о пригодности печени для трансплантации. Прове-

дены также исследования, которые показали неточность визуальной оценки в процентном соотношении: 17, 46 и 71% для лёгкого, умеренного и тяжелого стеатозов [47]. Критерий, на который хирург смотрит в первую очередь, это внешний вид (поверхность должна быть ровной и гладкой, края должны быть острыми) и цвет, чем печень более желтая, тем, считается, выше выраженность стеатоза. То же самое можно сказать и о плотности: чем плотнее печень, тем более выражены изменения в ней по типу стеатоза и фиброза. Самый большой недостаток визуальной оценки – невозможность оценить наличие макростеатоза или микростеатоза [48].

Выводы

Таким образом, СП – одно из наиболее распространенных заболеваний в развитых странах мира, которое встречается более чем у 30% взрослого населения. Существующие методы диагностики не могут дать правильную оценку качества печёночного графта, что затрудняет принятие решения о его пригодности для трансплантации. Поэтому остается открытым вопрос о разработке универсального неинвазивного метода, который позволит определить степень стеатоза и дифференцировать макростеатоз от микростеатоза, так как это особо важный фактор, на который следует ориентироваться при выборе печёночного графта. В идеале метод должен отличаться доступностью, отсутствием необходимости в дорогом оборудовании и редко используемых биомаркерах, а также быть достаточно дешевым, чтобы была возможность использовать его повсеместно. На сегодняшний день при всех известных многочисленных методах диагностики стеатоза печени самым подходящим и достоверным остается биопсия печени. Однако из-за инвазивности и длительности выполнения она не может быть использована часто у доноров со смертью головного мозга. В связи с этим остается актуальным вопрос о разработке и внедрении новых методов диагностики оценки качества печёночного графта, которые будут отличаться скоростью выполнения, неинвазивностью, легкостью в использовании и возможностью применять повсеместно без больших финансовых затрат.

References

1. Aehling NF, Seehofer D, Berg T. [Liver transplantation – current trends]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020;145(16):1124-1131. doi: 10.1055/a-0982-0737. (German).
2. Cesaretti M, Addeo P, Schiavo L, Anty R, Iannelli A. Assessment of Liver Graft Steatosis: Where Do We Stand? *Liver Transpl.* 2019;25(3):500-509. doi: 10.1002/lt.25379.
3. Gill MG, Majumdar A. Metabolic associated fatty liver disease: Addressing a new era in liver transplantation. *World J Hepatol.* 2020;12(12):1168-1181. doi: 10.4254/wjh.v12.i12.1168.
4. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014;13(2):125-37. doi: 10.1016/s1499-3872(14)60023-0.
5. Zhou J, Chen J, Wei Q, Saeb-Parsy K, Xu X. The Role of Ischemia/Reperfusion Injury in Early Hepatic Allograft Dysfunction. *Liver Transpl.* 2020;26(8):1034-1048. doi: 10.1002/lt.25779.
6. Todo S, Demetris AJ, Makowka L, Teperman L, Podesta L, Shaver T, Tzakis A, Starzl TE. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation.* 1989;47(5):903-5. doi: 10.1097/00007890-198905000-00034.
7. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knecht SJ, Pirsch JD, Hafez GR, Lorentzen

- D, Belzer FO. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1991;51(1):157-63. doi: 10.1097/00007890-199101000-00024.
8. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, Sasaki T, Sollinger HW, Belzer FO, Kalayoglu M. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation – a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993;55(4):807-13. doi: 10.1097/00007890-199304000-00024.
 9. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(4):639-652. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.003.
 10. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, Ratzliff V, McCullough A. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54(1):344-53. doi: 10.1002/hep.24376.
 11. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
 12. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbaek H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
 13. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, Klempnauer J, Salizzoni M, Pratschke J, Jamieson N, Hidalgo E, Paul A, Andujar RL, Lerut J, Fisher L, Boudjema K, Fondevila C, Soubrane O, Bachellier P, Pinna AD, Berlakovich G, Bennet W, Pinzani M, Schemmer P, Zieniewicz K, Romero CJ, De Simone P, 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. doi: 10.1111/tri.13358.
 14. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, Roerecke M. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29(4):437-45. doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x.
 15. Gill MG, Majumdar A. Metabolic associated fatty liver disease: Addressing a new era in liver transplantation. *World J Hepatol*. 2020;12(12):1168-1181. doi: 10.4254/wjh.v12.i12.1168.
 16. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):370-9. doi: 10.1055/s-0028-1091981.
 17. Podymova SD. Jevoľucija predstavlenij o nealkogolnoj zhirovij bolezni pečeni. *Jekspierimentalnaja i kliničeskaja gastrojenterologija* [Experimental & clinical gastroenterology]. 2009;4:4-12. (Russian).
 18. Osna NA, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res*. 2017;38(2):147-161.
 19. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Mueller S, Szabo G, Tsukamoto H. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):16. doi: 10.1038/s41572-018-0014-7.
 20. Zhong Z, Connor H, Mason RP, Qu W, Stachlewitz RF, Gao W, Lemasters JJ, Thurman RG. Destruction of Kupffer cells increases survival and reduces graft injury after transplantation of fatty livers from ethanol-treated rats. *Liver Transpl Surg*. 1996;2(5):383-7. doi: 10.1002/lt.500020509.
 21. Álvarez-Mercado AI, Gulfo J, Romero Gómez M, Jiménez-Castro MB, Gracia-Sancho J, Peralta C. Use of Steatotic Grafts in Liver Transplantation: Current Status. *Liver Transpl*. 2019;25(5):771-786. doi: 10.1002/lt.25430.
 22. Ijaz S, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Impairment of hepatic microcirculation in fatty liver. *Microcirculation*. 2003;10(6):447-56. doi: 10.1038/sj.mn.7800206.
 23. Fernández L, Carrasco-Chaumel E, Serafin A, Xaus C, Grande L, Rimola A, Roselló-Catafau J, Peralta C. Is ischemic preconditioning a useful strategy in steatotic liver transplantation? *Am J Transplant*. 2004;4(6):888-99. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00447.x.
 24. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1264-1281. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.
 25. Rosenberger LH, Gillen JR, Hranjec T, Stokes JB, Brayman KL, Kumer SC, Schmitt TM, Sawyer RG. Donor risk index predicts graft failure reliably but not post-transplant infections. *Surg Infect*. 2014;15(2):94-8. doi: 10.1089/sur.2013.035.
 26. Spitzer AL, Lao OB, Dick AA, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, Yeh MM, Upton MP, Reyes JD, Perkins JD. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl*. 2010;16(7):874-84. doi: 10.1002/lt.22085.
 27. Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K, Oberkofler CE, Adam R, Burroughs AK, Schadde E, Mühlaupt B, Clavien PA. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. *Ann Surg*. 2012;256(5):861-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e318272dea2.
 28. Briceño J, Cruz-Ramírez M, Prieto M, Navasa M, Ortiz de Urbina J, Orti R, Gómez-Bravo MÁ, Otero A, Varo E, Tomás S, Clemente G, Bañares R, Bárcena R, Cuervas-Mons V, Solórzano G, Vinaixa C, Rubín A, Colmenero J, Valdivieso A, Ciria R, Hervás-Martínez C, de la Mata M. Use of artificial intelligence as an innovative donor-recipient matching model for liver transplantation: results from a multicenter Spanish study. *J Hepatol*. 2014;61(5):1020-8. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.039.
 29. Poynard T, Ratzliff V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, Capron D, Abella A, Massard J, Ngo Y, Munteanu M, Mercadier A, Manns M, Albrecht J. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol*. 2005;4:10. doi: 10.1186/1476-5926-4-10.
 30. Poynard T, Peta V, Munteanu M, Charlotte F, Ngo Y, Ngo A, Perazzo H, Deckmyn O, Pais R, Mathurin P, Myers R, Loomba R, Ratzliff V. The diagnostic performance of a simplified blood test (SteatoTest-2) for the prediction of liver steatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(3):393-402. doi: 10.1097/MEG.0000000000001304.
 31. Calori G, Lattuada G, Ragogna F, Garancini MP, Crosignani P, Villa M, Bosi E, Ruotolo G, Piemonti L, Perseghin G. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology*. 2011;54(1):145-52. doi: 10.1002/hep.24356.
 32. de Ledinghen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart JB, Cassinotto C, Merrouche W, Foucher J, Brigitte le B. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol*. 2014;60(5):1026-31. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.018.
 33. Cuthbertson DJ, Weickert MO, Lythgoe D, Sprung VS, Dobson R, Shoaiee-Moradie F, Umpleby M, Pfeiffer AF, Thomas EL, Bell JD, Jones H, Kemp GJ. External validation of the fatty liver index and lipid accumulation product indices, using 1H-magnetic resonance spectroscopy, to identify hepatic steatosis in healthy controls and obese, insulin-resistant individuals. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(5):561-9. doi: 10.1530/EJE-14-0112.
 34. Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):666-75. doi: 10.1038/nrgastro.2013.175.
 35. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratzliff V; LIDO Study Group. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1209-22. doi: 10.1111/apt.12963.
 36. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-1090. doi: 10.1002/hep.24452.
 37. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, Ha HK, Lee MG, Hwang S, Lee SG, Yu ES, Cho EY. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of

- CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*. 2006;239(1):105-12. doi: 10.1148/radiol.2391050361.
38. Yoon JH, Lee JM, Suh KS, Lee KW, Yi NJ, Lee KB, Han JK, Choi BI. Combined Use of MR Fat Quantification and MR Elastography in Living Liver Donors: Can It Reduce the Need for Preoperative Liver Biopsy? *Radiology*. 2015;276(2):453-64. doi: 10.1148/radiol.15140908.
 39. Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Freckleton M, Chintapalli K, Hardies J, Lai S, Solano F, Tio F, Cusi K. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int*. 2015;35(9):2139-46. doi: 10.1111/liv.12840.
 40. Rogier J, Rouillet S, Cornélis F, Biais M, Quinart A, Revel P, Bioulac-Sage P, Le Bail B. Noninvasive assessment of macrovesicular liver steatosis in cadaveric donors based on computed tomography liver-to-spleen attenuation ratio. *Liver Transpl*. 2015;21(5):690-5. doi: 10.1002/lt.24105.
 41. McCormack L, Dutkowski P, El-Badry AM, Clavien PA. Liver transplantation using fatty livers: always feasible? *J Hepatol*. 2011;54(5):1055-62. doi: 10.1016/j.jhep.2010.11.004.
 42. Markin RS, Wisecarver JL, Radio SJ, Stratta RJ, Langnas AN, Hirst K, Shaw BW Jr. Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. *Transplantation*. 1993;56(6):1403-9. doi: 10.1097/00007890-199312000-00025.
 43. Deroose JP, Kazemier G, Zondervan P, Ijzermans JN, Metselaar HJ, Alwayn IP. Hepatic steatosis is not always a contraindication for cadaveric liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2011;13(6):417-25. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00310.x.
 44. Gabrielli M, Moisan F, Vidal M, Duarte I, Jiménez M, Izquierdo G, Domínguez P, Méndez J, Soza A, Benítez C, Pérez R, Arrese M, Guerra J, Jarufe N, Martínez J. Steatotic livers. Can we use them in OLT? Outcome data from a prospective baseline liver biopsy study. *Ann Hepatol*. 2012;11(6):891-8.
 45. de Graaf EL, Kench J, Dilworth P, Shackel NA, Strasser SI, Joseph D, Pleass H, Crawford M, McCaughan GW, Verran DJ. Grade of deceased donor liver macrovesicular steatosis impacts graft and recipient outcomes more than the Donor Risk Index. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(3):540-6. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06844.x.
 46. Shiff JuR, Sorrel MF, Mjeddrej US. Bolezni pecheni po Shiffu. Cirroz pecheni i ego oslozhneniya. Transplantaciya pecheni. Moskva: GJEOTAR-Media; 2012. p. 42. (Russian).
 47. Imber CJ, St Peter SD, Lopez I, Guiver L, Friend PJ. Current practice regarding the use of fatty livers: a trans-Atlantic survey. *Liver Transpl*. 2002;8(6):545-9. doi: 10.1053/jlts.2002.31747.
 48. Zamboni F, Franchello A, David E, Rocca G, Ricchiuti A, Lavezzo B, Rizzetto M, Salizzoni M. Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant*. 2001;15(1):53-7. doi: 10.1034/j.1399-0012.2001.150109.x.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Юрковский Василий Васильевич, УЗ «Брестская областная клиническая больница», e-mail: yurkovskij.v@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6205-685X.

Шестюк Андрей Михайлович, канд. мед. наук, доц., УЗ «Брестская областная клиническая больница», e-mail: shestuk@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2624-5773.

Карпицкий Александр Сергеевич, д-р мед. наук, проф., УЗ «Брестская областная клиническая больница», ORCID: 0000-0001-8205-8959.

Лавринюк Ростислав Петрович, канд. мед. наук, УЗ «Брестская областная клиническая больница», e-mail: rostislav-doc@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1952-0597.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Yurkovski Vasili, Health care institution «Brest Regional Clinical Hospital», e-mail: yurkovskij.v@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6205-685X.

Shestiuk Andrei, PhD (Medicine), Associate Professor, Health care institution «Brest Regional Clinical Hospital», e-mail: shestuk@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2624-5773.

Karpitsky Alexander Sergeevich, PhD, MD (Medicine), Professor; Health care institution «Brest Regional Clinical Hospital», e-mail: office@hospital.brest.by, ORCID: 0000-0001-8205-8959.

Lavrinuk Rostislav, PhD (Medicine), Health care institution «Brest Regional Clinical Hospital», e-mail: rostislav-doc@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1952-0597.

Поступила: 03.08.2021

Принята к печати: 18.10.2021

Received: 03.08.2021

Accepted: 18.10.2021