

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-4-118-123

ПРЕДИКТОРЫ СТЕАТОЗА У ДОНОРОВ ПЕЧЕНИ

М.Г. Минина^{1, 2}, Д.В. Воронов¹, А.А. Невредимов¹, Э.А. Тенчурина¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Московский городской координационный центр органного донорства, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Стеатоз рассматривается как фактор риска при трансплантации донорской печени. Макростеатоз (>50%) ассоциируется с первичной дисфункцией трансплантата и может вызывать снижение долгосрочной выживаемости реципиентов. **Цель исследования:** выявить предикторы макровезикулярного стеатоза печени (>50%) путем анализа характеристик донора. **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование вошли 525 потенциальных доноров печени в период с 1 января 2019 года по 31 декабря 2020 года. Исследование клинико-морфологических характеристик доноров выполнено с использованием логистической регрессии и ROC-анализа. Пороговые значения показателей, продемонстрировавших статистическую достоверность в мультивариантном анализе в качестве предикторов стеатоза печени >50%, получены посредством ROC-анализа на основании расчета оптимальной точки отсечения. **Результаты.** Сахарный диабет, причина смерти донора (черепно-мозговая травма), а также значения показателей АЛТ >90 ед/л, АСТ >110 ед/л явились предикторами стеатоза >50%, выявленного по данным нулевой биопсии у донора. Практически идентичные показатели чувствительности и специфичности определены в ROC-анализе у ферментов печени – АЛТ, АСТ, составившие 69,1; 80,6 и 72,2; 81,1 соответственно. С учетом полученных значений, мы можем говорить, что при повышении уровня ферментов печени в крови донора с высокой степенью вероятности следует ожидать повреждения паренхимы печени, но невысокий уровень чувствительности указывает на возможную многофакторность повреждения печени, и одним из факторов может быть стеатоз, но может наблюдаться и отсутствие какого-либо повреждения паренхимы. Вместе с тем достаточно высокая специфичность, выявленная в ROC-анализе для ферментов печени, является достоверным признаком отсутствия стеатоза при значениях ферментов меньше пороговых. **Заключение.** Пороговые значения, установленные для АЛТ, АСТ, и соответствующие им уровни чувствительности и специфичности указывают на относительно невысокий прогностический уровень данных показателей в контексте наличия у донора выраженного стеатоза, что позволяет, тем не менее, использовать модели, построенные на их основе, в качестве скрининговых при первичной оценке доноров печени.

Ключевые слова: стеатоз, доноры печени с расширенными критериями, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

PREDICTORS OF HEPATIC STEATOSIS IN LIVING LIVER DONORS

M.G. Minina^{1, 2}, D.V. Voronov¹, A.A. Nevredimov¹, E.A. Tenchurina¹

¹ Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Fatty liver disease (steatosis) is considered a risk factor in donor liver transplantation (LT). Macrosteatosis (>50%) is associated with primary graft dysfunction and may reduce long-term recipient survival. **Objective:** to identify predictors of macrovesicular steatosis (>50%) by analyzing donor characteristics. **Materials and methods.** The retrospective study included 525 potential liver donors between January 1, 2019 and December 31, 2020. Clinical and morphological characteristics of donors were studied using logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) analysis. Threshold values of parameters demonstrating statistical significance in multivariate analysis as predictors of >50% hepatic steatosis were obtained by ROC analysis based on calculation of the optimal cutoff point. **Results.** Diabetes mellitus (DM), cause of donor's death (traumatic brain injury), alanine transaminase

Для корреспонденции: Тенчурина Эльмира Анвяровна. Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5. Тел. (967) 113-87-64. E-mail: arimle@inbox.ru

Corresponding author: Elmira Tenchurina. Address: 5, Vtoroy Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russian Federation. Phone: (967) 113-87-64. E-mail: arimle@inbox.ru

(ALT) >90 units/L and aspartate transaminase (AST) >110 units/L were predictors of >50% steatosis, revealed by time-zero biopsy in the donor. Almost identical sensitivity and specificity indicators were determined in ROC analysis for liver enzymes – ALT and AST – which were 69.1 and 80.6; 72.2 and 81.1, respectively. Given the obtained values, we can say that with elevated levels of liver enzymes in the donor's blood, there is a high degree of probability of liver parenchymal damage, but low sensitivity indicates possible multifactoriality of liver damage, and fatty liver disease may be one of the factors, but there may also be no damage to the liver parenchyma. At the same time, the rather high specificity revealed in ROC analysis for liver enzymes is a reliable sign of the absence of fatty liver disease at enzyme values less than the threshold. **Conclusion.** The thresholds established for ALT and AST and their corresponding levels of sensitivity and specificity indicate that these parameters have a relatively low predictive level in the context of the presence of severe fatty liver disease in a donor. This allows, nevertheless, to use models built on their basis as screening models in the primary evaluation of liver donors.

Keywords: steatosis, extended criteria liver donors, metabolic associated fatty liver disease.

ВВЕДЕНИЕ

Стеатоз донорской печени является независимым фактором риска, оказывающим существенное влияние на развитие посттрансплантационных осложнений, таких как реперфузионное повреждение, ранняя дисфункция трансплантата, и выживаемость реципиентов в целом. Согласно исследованиям, наибольшее негативное влияние на эффективность трансплантации печени и развитие осложнений после нее оказывает тяжелый уровень макровезикулярного стеатоза, составляющий 50% и более [1]. Около 30–51% донорских трансплантатов печени имеют ту или иную степень стеатоза [2, 3]. На сегодняшний день отмечается повышение распространенности стеатоза печени из-за увеличения числа доноров с ожирением и неалкогольным жировым гепатозом печени в анамнезе [4, 5].

«Золотым стандартом» диагностики стеатоза печени у доноров по-прежнему остается так называемая нулевая биопсия печени, выполненная в процессе лапаротомии [6, 7]. Вместе с тем еще на этапе первичной оценки донора специалисты донорской службы должны ориентировочно прогнозировать уровень возможного стеатоза, исходя из доступных клинических характеристик донора. Подобные исследования проводились зарубежными авторами, которые выявили положительную корреляцию между стеатозом печени и индексом массы тела (ИМТ) [10, 11]. В исследовании M.E. Rinella et al. был выполнен сравнительный анализ прогностической ценности ИМТ, результатов биохимического анализа ферментов печени, визуализирующих исследований у потенциальных живых доноров печени в качестве возможных индикаторов степени тяжести стеатоза, подтвержденного морфологически. Так, авторами была доказана корреляция между ИМТ и степенью стеатоза [12]. Другое исследование продемонстрировало, что такие показатели, как кожные складки на теле, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и сывороточный уровень липидов коррелируют с выраженностью жирового гепатоза, правда, незначительно [13]. Jeong-Hoon Lee et al. разрабо-

тан индекс стеатоза печени: в ходе многофакторного анализа выявлено, что отношение сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) к сывороточной аспартатаминотрансферазе (АСТ), а также индекс массы тела (ИМТ) и сахарный диабет (СД) могут выступать независимыми факторами риска жирового гепатоза [14]. При этом значение индекса стеатоза печени <30 исключает стеатоз печени, а значение >60 достоверно говорит о его наличии.

Ориентировочный уровень стеатоза у донора может быть также определен хирургом-трансплантологом в процессе лапаротомии путем визуализации и пальпации печени. В качестве достоинства этого метода можно отметить его очевидную простоту в осуществлении. Тем не менее точность макроскопической оценки прямо пропорционально зависит от степени выраженности стеатоза и составляет 71% для выраженного, 46% – для среднего и лишь 17% – для умеренного стеатоза [7–9]. По данным отечественных исследователей, позитивная прогнозирующая оценка при визуальном осмотре составила 65,6% при выраженном макровезикулярном стеатозе, в то же время частота гипердиагностики макростеатоза составила 10,0% при визуальной оценке [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование вошли 525 потенциальных доноров печени в период с 1 января 2019 года по 31 декабря 2020 года. В ходе исследования пул потенциальных доноров был разделен на три группы в зависимости от степени выраженности морфологически подтвержденного стеатоза печени. Оценка клинико-морфологических характеристик была выполнена посредством логистической регрессии и ROC-анализа. Пограничные значения показателей, продемонстрировавших статистическую достоверность в мультивариантном анализе, в качестве предикторов стеатоза печени >50%, получены в ROC-анализе на основании расчета оптимального порога отсечения. В четырехпольной таблице сопряженности рассчитаны показатели чувствительности

и специфичности для характеристик с переменными значениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для анализа клинических характеристик доноров весь пул эффективных доноров печени, включенных в исследование, разделили на три группы в зависимости от степени жирового гепатоза по данным «нулевой» биопсии печени у донора: группа 1 – стеатоз ≤30%, группа 2 – стеатоз 31–50%, группа 3 – стеатоз >50%. Доноры в количестве 58/525 человек (11,1%), у которых не было выполнено по тем или иным причинам морфологическое исследование, были исключены из данного анализа.

Обращает на себя внимание, что в группах 2 и 3 более половины доноров, 51,3% и 58,6% соответственно, имели ИМТ менее 30, при этом количество доноров в % с ИМТ ≥30, свидетельствующим о наличии ожирения, практически идентично во 2-й и 3-й группах, в 3-й группе отмечается даже некоторое снижение доноров с ожирением. Более детальный анализ доноров выявил, что разница показателей ИМТ в группах 2 и 3 обусловлена тем, что у доноров с субтотальным и тотальным стеатозом печени, предположительно алкогольного генеза, ИМТ был низкий, что послужило фактором искажения значимости этого показателя при уровне стеатоза печени >50%. Аналогично ЧМТ в качестве причины смерти преобладала у доноров с алкогольным гепатитом в анамнезе, что подтверждается имеющимися данными – удельный вес доноров с ЧМТ в группе со

стеатозом >50% составил 33,3%, тогда как в группе со стеатозом ≤30% – 17,9%. Среднее значение показателя тромбоцитов крови у доноров печени в группе 3 со стеатозом >50% составило $183,6 \times 10^9/\text{л}$, что ниже аналогичного показателя в 1-й и 2-й группах, и мы полагаем, что данный факт может быть связан со снижением выработки в печени с субтотальным жировым гепатозом тромбopoэтина (гликопротеинового гормона, вырабатываемого главным образом печенью). В исследовании Markus Peck-Radosavljevic et al. изучалась тромбоцитопения <50 000/мкл у пациентов с хроническими заболеваниями печени в результате снижения выработки в ней тромбopoэтина [16]. Таким образом, теоретически тромбоцитопения может служить неспецифическим показателем снижения функции печени, в том числе и на фоне стеатоза, и, по нашему мнению, данный факт требует дальнейшего изучения. Трансаминазы АЛТ и АСТ, как наиболее известные маркеры повреждения печени, вплоть до некроза, в группе 3 со стеатозом >50% в среднем значении имеют наибольшие показатели, 88,6 и 124,1 ЕД/л соответственно. Частота встречаемости СД у доноров группы 3 более чем в 2 раза выше относительно группы 1 – 7,6% vs 20,9% (табл. 1). Среднее значение общего билирубина крови у доноров во всех группах не превышает референсных значений, вместе с тем отмечается некоторое увеличение уровня общего билирубина в группах со стеатозом относительно группы 1.

Далее выполнен логистический регрессионный анализ с целью выявления достоверных предикторов

Таблица 1

Сравнительный анализ групп ЭД в зависимости от степени стеатоза
Comparative analysis of effective liver donor groups depending on steatosis grade

Факторы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
	Стеатоз 0–30%, n = 341	Стеатоз 31–50%, n = 39	Стеатоз >50%, n = 87	
Возраст, лет, ср. (min–max)	48,8 (19–68)	51,2 (29–63)	49,0 (28–67)	0,46
Пол, муж. / жен., n (%)	233 (68,3) / 108 (31,7)	26 (66,7) / 13 (33,3)	64 (73,6) / 23 (26,4)	0,60
ОНМК / ЧМТ, n (%)	280 (82,1) / 61 (17,9)	33 (84,6) / 6 (15,4)	58 (66,7) / 29 (33,3)	0,004
ИМТ, кг/м ² , n (%)	<30	251 (74,0)	20 (51,3)	0,001
	≥30	88 (26,0)	19 (48,7)	
СД, n (%)	26 (7,6)	4 (10,3)	18 (20,9)	0,001
ГБ, n (%)	166 (48,7)	21 (58,3)	40 (46,0)	0,744
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$, ср. (min–max)	232,8 (14–567)	200,9 (66–330)	183,6 (18–469)	<0,0001
Лактат артериальной крови, ммоль/л, ср. (min–max)	2,9 (0,4–17,0)	3,0 (0,7–8,9)	3,4 (0,90–15,0)	0,308
АЛТ, ед/л, ср. (min–max)	41,6 (1,8–783)	58,7 (15,6–459,0)	88,6 (6,60–319,0)	<0,0001
АСТ, ед/л, ср. (min–max)	45,5 (1,5–947)	70,2 (7,1–729)	124,1 (16,9–729,6)	<0,0001
Общий билирубин, мкмоль/л, ср. (min–max)	11,8 (2,2–72)	17,2 (3,7–88,5)	16,5 (3,4–58,0)	<0,0001
Печень экспл. / не экспл., n (%)	284 / 57 (83,3 / 16,7)	17 / 22 (43,6 / 56,4)	15 / 72 (17,2 / 82,8)	<0,0001

Примечание. ср. – среднее значение.

Note. ср. – average value.

Таблица 2

Логистическая регрессия характеристик донора и стеатоза печени >50%, выявленного по данным «нулевой» биопсии у доноров
Logistic regression of donor characteristics and >50% liver steatosis detected by time-zero biopsy in donors

Факторы	ОШ	95% ДИ, min-max	p
Возраст, лет	1,003	0,984–1,022	0,737
Пол, м/ж	1,250	0,786–1,989	0,346
Причина смерти, ОНМК / ЧМТ	1,903	1,172–3,088	0,009
ИМТ, кг/м ²	1,045	1,008–1,084	0,017
ГБ	0,972	0,638–1,479	0,893
СД	2,908	1,576–5,364	0,001
АЛТ, ед/л	1,009	1,005–1,013	<0,0001
АСТ, ед/л	1,011	1,007–1,014	<0,0001
Общий билирубин, мкмоль/л,	1,033	1,015–1,052	<0,0001
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	0,993	0,991–0,996	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л	1,042	0,991–1,094	0,106

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Note. ОШ – odds ratio; ДИ – confidence interval.

стеатоза >50%. Учитывались характеристики донора, показавшие в логистической регрессии статистическую значимость $p < 0,05$. Продемонстрировали статистическую значимость в контексте прогнозирования наличия тяжелого стеатоза у доноров печени следующие факторы: причина смерти донора – ЧМТ, ИМТ ≥ 30 кг/м², наличие СД у доноров, причем у фактора «сахарный диабет» выявлено достаточно высокое значение ОШ, составившее 2,91, повышенные ферменты печени, общий билирубин крови, снижение уровня тромбоцитов. Возраст – важный фактор оценки донорской печени для трансплантации, но доказанной взаимосвязи с уровнем стеатоза печени выявлено не было. В различных публикациях встречаются данные, что соотношение возраста и пола является основным физиологическим предиктором риска развития стеатоза печени [17], но если в молодом возрасте жировой гепатоз чаще встречается у мужчин [18], то при достижении 50 лет в равной степени у мужчин и у женщин. Средний возраст потенциальных доноров печени в группе 3 со стеатозом >50% составил 49,0 года, что сопоставимо с вышеприведенными данными и подтверждает полученные нами результаты об отсутствии связи между частотой возникновения тяжелого стеатоза печени и возрастом и(или) полом донора. Стеатоз печени снижает клиренс инсулина и оказывает негативное влияние на инсулинорезистентность печени, что приводит к повышению уровня глюкозы в плазме крови, компенсаторной гиперинсулинемии и прогрессированию СД 2-го типа [19]. В нашем исследовании уровень глюкозы крови не показал взаимосвязи с тяжелым стеатозом печени, и повышенный уровень глюкозы крови, выявляемый у доноров, мы склонны связывать с состоянием смерти головного мозга донора. Такой фактор, как тромбоциты крови, несмотря на то что продемонстрировал достоверную взаимосвязь со стеатозом печени >50%, мы сочли очень вариабельным и неспецифичным и исключили из финальных предикторов (табл. 2).

Для проведения ROC-анализа мы отобрали количественные донорские факторы: ИМТ, АЛТ, АСТ, общий билирубин крови. Количественная оценка ROC-анализа характеризуется показателем AUC (англ. Area Under Curve, площадь под кривой). Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор (фактор), при этом значение AUC = 0,5 и менее демонстрирует низкие прогностические возможности того или иного фактора. На рисунке представлены ROC-кривые и значения AUC для показателей ИМТ, АЛТ, АСТ и общего билирубина крови 0,567; 0,774; 0,750; 0,648 соответственно. Наибольшим прогностическим значением в отношении макростеатоза >50% обладают показатели АЛТ и АСТ крови донора, AUC которых равен 0,774 и 0,750 соответственно. Показатели ИМТ донора и общий билирубин крови

были исключены в качестве предикторов стеатоза >50% в связи с невысокими значениями AUC. Таким образом, высокие значения общего билирубина крови и повышенная масса тела не рассматриваются нами в качестве скрининговых предикторов стеатоза у донора (рис.).

В ROC-анализе путем вычислений получены значения оптимального порога отсечения, чтобы можно было использовать изучаемые модели прогнозирования тяжелого стеатоза доноров на практике. Так, для показателей АЛТ и АСТ пороги отсечения составили 90 и 110 ЕД/л соответственно.

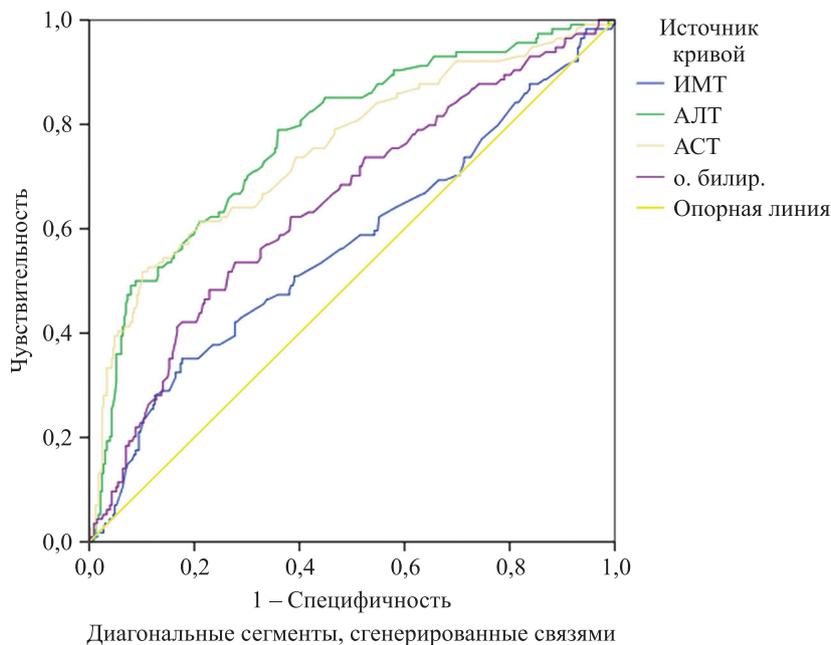
С учетом установленных пороговых значений, в формате таблицы сопряженности, получены значения чувствительности и специфичности для показателей АЛТ и АСТ (табл. 3, 4).

Практически идентичные показатели чувствительности и специфичности выявлены у ферментов печени – АЛТ, АСТ, составившие 69,1; 80,6 и 72,2; 81,1% соответственно. С учетом полученных значений мы можем говорить, что при повышении уровня печеночных ферментов до уровня выявленных нами пороговых значений и более с высокой степенью вероятности следует ожидать повреждения паренхимы печени, но невысокий уровень чувствительности указывает на возможную многофакторность таких повреждений, и одним из факторов может быть стеатоз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены предикторы морфологически подтвержденного стеатоза >50% у доноров печени. Воз-

раст донора, пол, уровень глюкозы крови не являются достоверными предикторами стеатоза печени >50%. Показатели ИМТ и общий билирубин крови имеют



Площадь под кривой

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знач.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
ИМТ	0,567	0,033	0,034	0,503	0,631
АЛТ	0,774	0,026	0,000	0,723	0,825
АСТ	0,750	0,028	0,000	0,695	0,805
Общий билирубин	0,648	0,030	0,000	0,589	0,708

Рис. ROC-кривые и площадь под кривой ИМТ, АЛТ, АСТ и общего билирубина

Fig. ROC curves and AUC for BMI, ALT, AST and TBil

Таблица 3

Чувствительность и специфичность для АЛТ
Sensitivity and specificity for ALT

	АЛТ <90	АЛТ >90	Всего
Стеатоз <50	324	17	341
Стеатоз >50	78	38	116
Всего	402	55	457
Специфичность	324 : (324 + 78) × 100%		80,6
Чувствительность	38 : (38 + 17) × 100%		69,1

Таблица 4

Чувствительность и специфичность для АСТ
Sensitivity and specificity for AST

	АСТ <110	АСТ >110	Всего
Стеатоз <50	327	15	342
Стеатоз >50	76	39	115
Всего	403	54	457
Специфичность	327 : (327 + 76) × 100%		81,1
Чувствительность	39 : (39 + 15) × 100%		72,2

низкое значение AUC (0,56 и 0,645 соответственно) в ROC-анализе, в связи с чем, по нашему мнению, в качестве скрининговых предикторов этой патологии использоваться не могут. Такой фактор, как тромбоцитопения, несмотря на то что продемонстрировал достоверную корреляцию со стеатозом печени >50%, тем не менее, слишком вариабелен и неспецифичен и может быть связан с различными причинами, которые не учитывались в данном исследовании. ЧМТ в качестве причины смерти донора коррелирует с тотальным и субтотальным стеатозом печени алкогольного генеза. Среди рассматриваемых возможных предикторов стеатоза печени >50% у трансминаз (АЛТ, АСТ) при относительно невысокой чувствительности (69,1 и 72,2% соответственно) была выявлена приемлемая специфичность (80,6 и 81,1% соответственно), что означает, что при повышении данных показателей (АЛТ >90 ЕД/л, АСТ >110 ЕД/л) у потенциального донора печени с определенной долей вероятности можно прогнозировать значимый жировой гепатоз. Достоверную взаимосвязь со стеатозом >50% продемонстрировал фактор СД у доноров печени. Диагноз сахарного диабета 2-го типа и значения АЛТ и АСТ выше пороговых точек отсечения должны повысить настороженность у специалистов в ходе первичной оценки донора относительно наличия у него тяжелого стеатоза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Steggerda JA, Bloom BM, Nouredin M, Brennan TV, Tsuyoshi T, Nissen NN et al. Higher thresholds for the utilization of steatotic allografts in liver transplantation: Analysis from a U.S. national database. *PLoS ONE*. 2020; 2 (4): 15.
2. Verran D, Kusyk T, Painter D et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003; 9 (5): 500–505.
3. Halon A, Patrzalek D, Rabczynski J. Hepatic steatosis in liver transplant donors: rare phenomenon or common feature of donor population? *Transplant Proc*. 2006; 38 (1): 193–195.
4. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 123–133.
5. Pais R, Barritt AS, Calmus Y et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol*. 2016; 65 (6):1245–1257.
6. Durand F, Renz JF, Alkofer B, Burra P, Clavien P-A, Port RJ et al. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008; 14 (12): 1694–1707.
7. Хубуття МШ, Гуляев ВА, Зими́на ЛН, Новрузбеков МС, Минина МГ. Комплексная оценка состояния печени после выполнения лапаротомии у мультиорганных доноров. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; (14): 1. Hubutija MSh, Guljaev VA, Zimina LN, Novruzbekov MS, Minina MG. Kompleksnaja ocenka sostojanija pecheni posle vypolnenija laparotomii u mul'tiorgannyh donorov. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2012; (14): 1.
8. Fiorentino M, Vasuri F, Ravaioli M, Ridolfi L, Grigioni WF, Pinna AD, D'Errico-Grigioni A. Predictive value of frozen-section analysis in the histological assessment of steatosis before liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009; 15 (12): 1821–1825.
9. Brunt EM. Surgical assessment of significant steatosis in donor livers: The beginning of the end for frozen-section analysis? *Liver Transpl*. 2013; 19 (4): 360–361.
10. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: Correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; (24): 772–776.
11. Monsour HP Jr, Wood RP, Ozaki C, Katz S, Clark J, Dyer C et al. Utility of preoperative liver biopsy in live-related donor patients for liver transplantation. *Transplant Proc*. 1994; 26: 138–139.
12. Rinella ME, Alonso E, Rao S, Whittington P, Fryer J et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. *Liver Transpl*. 2001; 7 (5): 409–414.
13. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 112–117.
14. Lee, Jeong-Hoon et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*. 2009; 42 (7): 503–508.
15. Cesaretti M, Addeo P, Schiavo L, Anty R, Iannelli I. Assessment of Liver Graft Steatosis: Where Do We Stand? *Liver Transpl*. 2019; 25 (3): 500–509.
16. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int*. 2017 Jun; 37 (6): 778–793.
17. Lonardo A, Bellentani S et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis*. 2015; 47: 997–1006.
18. Lonardo A, Carani C, Carulli N et al. 'Endocrine NAFLD' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *J Hepatol*. 2006; 44: 1196–1207.
19. Kotronen A, Juurinen L, Tiikkainen M, Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H: Increased liver fat, impaired insulin clearance, and hepatic and adipose tissue insulin resistance in type 2 diabetes. *Gastroenterology*. 2008; 135 (1): 122–130.
20. Fernandez-Real JM, Menendez JA, Moreno-Navarrete JM, Bluher M, Vazquez-Martin A, Vazquez MJ, Ortega F, Dieguez C, Fruhbeck G, Ricart W: Extracellular fatty acid synthase: a possible surrogate biomarker of insulin resistance. *Diabetes*. 2010; 59 (6): 1506–1511.

*Статья поступила в редакцию 25.08.2022 г.
The article was submitted to the journal on 25.08.2022*