

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-1-15-22

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТАМ С ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ХОЛАНГИТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*И.М. Ильинский<sup>1</sup>, О.М. Цирульникова<sup>1, 2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Первичный билиарный холангит (ПБХ) – аутоиммунное заболевание печени, при котором происходит разрушение и воспаление внутрипеченочных желчных протоков. Ранее это заболевание в терминальной стадии было наиболее частой причиной трансплантации печени. Использование при лечении в качестве препарата первой линии урсодезоксихолевой кислоты и препарата второй линии – обетихоловой кислоты замедляет прогрессирование заболевания. Однако примерно у 40% пациентов с ПБХ лечение оказывается неэффективным, и заболевание может прогрессировать до цирроза и терминальной стадии заболевания печени. Этим пациентам для сохранения жизни проводят трансплантацию печени. После операции возможно развитие рекуррентного ПБХ, которое протекает в более легкой форме и редко вызывает необходимость в ретрансплантации печени.

*Ключевые слова:* первичный билиарный холангит, ПБХ, трансплантация печени, возвратный ПБХ, факторы риска.

## LIVER TRANSPLANTATION FOR PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS (REVIEW)

*I.M. Iljinsky<sup>1</sup>, O.M. Tsirulnikova<sup>1, 2</sup>*

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Primary biliary cholangitis (PBC) is an autoimmune liver disease resulting from the destruction and inflammation of intrahepatic bile ducts. This end-stage disease was once the most common cause of liver transplantation. The use of ursodeoxycholic and obeticholic acids as a first-line and second-line treatment, respectively, slows down the disease. However, treatment is not effective in about 40% of PBC patients, and the disease may progress to cirrhosis and end-stage liver disease. These patients undergo liver transplantation to save their lives. After surgery, recurrent PBC can develop in a milder form and rarely requires liver retransplantation.

*Key words:* primary biliary cholangitis, PBC, Liver transplantation, recurrence PBC, risk factors.

После первой клинической пересадки печени в 1963 году первичный билиарный холангит (ПБХ) был длительное время ведущим показанием для трансплантации печени.

Трансплантация печени пациентам с ПБХ охватывала 30–50% от всех пересадок печени [1–3], но в первом десятилетии XXI века произошло их снижение до 10% [1]. Несмотря на растущую распростра-

ненность ПБХ, это заболевание больше не является ведущим показанием для трансплантации печени. В последнее десятилетие отмечена тенденция к еще большему снижению числа пересадок печени при ПБХ [4], в Европе они составляют около 9% от всех пересадок печени [5], а в Азии – только 3,5% [6]. Согласно европейскому регистру, доля пациентов с ПБХ, которым была выполнена трансплантация пе-

**Для корреспонденции:** Ильинский Игорь Михайлович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

**Corresponding author:** Igor Iljinsky. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

чени, снизилась с 20% в 1986 году до 4% в 2015 году ( $p < 0,001$ ) [7].

В США в период с 1995-го по 2006 год при увеличении общего количества трансплантаций печени в среднем на 249 операций в год ( $p < 0,001$ ) абсолютное число пересадок печени больным с ПБХ уменьшилось в среднем на 5,4 больного в год ( $p = 0,004$ ). Аналогичную картину наблюдали в отношении абсолютного количества пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени: 1) увеличение общего числа больных, независимо от диагноза, нуждающихся в трансплантации печени ( $p = 0,001$ ); 2) снижение количества больных с ПБХ ( $p < 0,001$ ); 3) отсутствие значимых изменений ( $p = 0,083$ ) в количестве больных с первичным склерозирующим холангитом [8].

Раннее распознавание заболевания с помощью серологических тестов и лечение урсодезоксихолевой кислотой на начальной стадии заболевания не только увеличило продолжительность жизни, но и резко снизило потребность в ортопической трансплантации печени [8, 11], особенно у пациентов с благоприятным биохимическим ответом на лечение [9, 10]. В Нидерландах в течение последних трех десятилетий также произошло снижение как абсолютного, так и относительного числа трансплантаций печени при ПБХ [4]. Авторы связывают эту тенденцию с общепринятым использованием урсодезоксихолевой кислоты в качестве стандартного метода лечения ПБХ, но не исключают возможности действия и других механизмов, учитывая множество сложных факторов, определяющих конечное количество пациентов, направленных на трансплантацию и в конечном итоге перенесших ее [4].

Урсодезоксихолевая кислота понижает уровень сывороточных печеночных ферментов и значительно снижает вероятность смерти через четыре года или необходимости в трансплантации печени [12]. Тем не менее примерно у 40% пациентов отсутствует биохимический ответ на лечение урсодезоксихолевой кислотой [13–15]. Неадекватный ответ на лечение урсодезоксихолевой кислотой прямо связан с повышенным риском смерти или необходимостью трансплантации печени [16, 17]. Поэтому пересадка печени остается единственным вариантом предотвращения преждевременной смерти пациентов с прогрессирующим ПБХ [18]. Летальность пациентов с ПБХ в листе ожидания трансплантации составляет 12%, что значительно превышает смертность при печеночной недостаточности другой этиологии [19].

Имеет место увеличение возраста пациентов с ПБХ на момент трансплантации [20, 21]. В одном из исследований [22] возраст части пациентов превышал 60 лет. Кроме того, было обнаружено, что с течением времени все большему числу мужчин с ПБХ выполняют трансплантацию печени [7, 22]. По дан-

ным европейского регистра, в период с 1986-го по 2015 год возраст пациентов с ПБХ, нуждающихся в трансплантации печени, увеличился с 54 (диапазон 47–59 лет) до 56 лет (диапазон 48–62), а доля мужчин увеличилась с 11 до 15% [7].

**Показания к трансплантации печени больным с ПБХ.** При развитии терминальной стадии заболевания пациентам с ПБХ требуется выполнение трансплантации печени [23]. Трансплантация печени – единственный эффективный метод лечения терминальной стадии ПБХ с вполне удовлетворительными результатами [18].

Показаниями к трансплантации являются низкое качество жизни или возможный летальный исход в течение менее одного года. По мнению G.C. Mac Quillan и J. Neuberger (2003) [24], при наличии множества прогностических моделей самым простым руководящим принципом выбора срока для трансплантации печени является уровень серологического билирубина. Ухудшение состояния пациентов с ПБХ может быть быстрым на конечных стадиях заболевания, что требует своевременного рассмотрения вопроса о трансплантации печени [17].

**Биохимические показатели восстановления функции трансплантированной печени.** После трансплантации печени функция печени восстанавливается к концу четвертой недели [18]. Активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы достигает своего пика один раз до этого восстановления [18]. В ретроспективном исследовании активность трансаминаз в первые сутки после трансплантации печени в 10–12 раз превышала верхние границы нормы и достигала нормального уровня к девятому дню. Ранние пики активности трансаминаз представляют собой отражение повреждения донорской печени при ее удалении с последующим ишемическим и реперфузионным повреждением при трансплантации [25]. Уровень гамма-глутамилтранспептидазы увеличивался до пика на седьмой день, а уровень щелочной фосфатазы увеличивался до пика на второй неделе. Уровень гамма-глутамилтранспептидазы повышается до максимума на девятый день после операции, а затем снижается. Раннее повышение гамма-глутамилтранспептидазы после трансплантации печени может быть вызвано ишемическим и реперфузионным повреждением, а также хирургическим стрессом у реципиента [26]. Уровни общего билирубина и прямого билирубина снижаются после операции до нормальных значений к четырем неделям. Билирубин является отличным прогностическим биомаркером для контроля восстановления функции печени. Динамический мониторинг билирубина полезен для раннего выявления билиарных осложнений [18].

**Осложнения после трансплантации печени.** По последним данным, частота инфекционных и

билиарных осложнений составляет 62% и 21% соответственно [18]. Бактериальные инфекции являются наиболее распространенными [27, 28]. Билиарные осложнения встречаются у 10–30% пациентов и бывают даже причиной летальности [29–31]. Тромбоз печеночной артерии является фатальным сосудистым осложнением с высокой смертностью (20–60%), с частотой 3–5% и обычно требует повторной трансплантации печени [30, 32]. В исследовании L. Chen et al. (2020) [18] у 3 (4,3%) пациентов был тромбоз печеночной артерии, а у 2 (2,9%) – тромбоз воротной вены; летальные осложнения – абдоминальное кровотечение, инфекция и печеночная недостаточность. У больных, страдавших ПБХ – большой риск развития хронического отторжения [24].

**Выживаемость пациентов с ПБХ после трансплантации печени.** В ретроспективном исследовании базы данных United Network for Organ Sharing выживаемость пациентов через год, три и пять лет при трансплантации печени от живого донора составила 95,5; 93,6 и 92,5%, а при трансплантации печени от посмертного донора – 90,9; 86,5 и 84,9% соответственно [33]. Общая выживаемость пациентов с ПБХ после трансплантации печени составляет: годовая – 93–94%, трехлетняя – 90–91% и пятилетняя – 82–86% [34]. В исследовании L. Chen et al. (2020) [18] одно- и трехлетняя выживаемость после трансплантации печени составили 98,6 и 95,1% соответственно. Более 70% больных живут свыше 10 лет [35, 36]. Отдаленное наблюдение (до 15 лет) за пациентами после пересадки печени по поводу ПБХ показало превосходную функцию трансплантата и выживаемость пациентов [37].

**Возвратный ПБХ.** Первичный билиарный холангит, так же как и другие аутоиммунные заболевания (первичный склерозирующий холангит и аутоиммунный гепатит), может рецидивировать после трансплантации печени [38, 39]. Трансплантационные центры сообщали о развитии рекуррентного ПБХ после пересадки как печени от трупного донора [37, 40], так и доли печени от живого донора [41–43]. Возврат заболевания не влиял на долгосрочную выживаемость пациента или трансплантата [44]. Возвратный ПБХ имеет легкое клиническое течение, медленно прогрессирует и редко бывает причиной ретрансплантации печени [45, 46]. Результаты трансплантации печени пациентам, страдавшим ПБХ, являются превосходными, с пятилетней выживаемостью пациента и трансплантата, превышающей 90 и 75%. Вместе с тем в последние годы проблема возврата ПБХ после пересадки печени все чаще признается в качестве причины дисфункции трансплантата, смерти и необходимости повторной трансплантации [47].

**Частота и сроки развития возвратного ПБХ.** Возврат ПБХ после трансплантации печени встречается у значительного числа реципиентов [48]. Его

частота может достигать от 32% [37] до 50% [24]. R.F. Liermann Garcia et al. (2001) [49] диагностировали возвратный ПБХ у 67 (17%) из 400 пациентов. Гистологические признаки возврата заболевания наблюдали в среднем через три года после трансплантации печени. Одному пациенту через восемь лет после первичной пересадки печени потребовалась ретрансплантация.

R. Kurdow et al. (2003) [50] наблюдали в среднем в течение 114 месяцев за 18 пациентами с ПБХ, которым была выполнена трансплантация печени. У шести пациентов, по данным исследования биоптатов печени, развился возврат первичного заболевания, а у одного из них возникла и недостаточность трансплантата. Антимитохондриальные антитела присутствовали у всех пациентов в первый же год после трансплантации. Серологические параметры повысились у 16 из 18 пациентов. В другом исследовании [51] возвратный ПБХ развился в трансплантационной печени у семи (15, 2%) из 46 пациентов. Все эти пациенты были живы через три и пять лет после диагностики возврата заболевания.

J. Neuberger et al. (2004) [38] привел данные о 485 пациентах с ПБХ. После пересадки печени в ежегодных протокольных биоптатах трансплантата гистологические признаки рецидива заболевания были обнаружены у 114 (24,8%) больных в среднем через 79 месяцев после операции.

J.E. Guy et al. (2005) [52] наблюдал после трансплантации печени 48 пациентов с ПБХ. Через год после операции у 27 (56, 3%) пациентов было увеличение в сыворотке крови уровня щелочной фосфатазы. В биоптатах трансплантата достоверные признаки возвратного заболевания были у четырех (8%) пациентов, подозрение на рецидив – у 11 (23%) пациентов и неспецифическое повреждение, возможно, связанное с рецидивом ПБХ, – у двух (4%) пациентов.

По данным D.A. Jacob et al. (2006) [37], между апрелем 1989-го и апрелем 2003 года было выполнено 1553 трансплантации печени 1415 пациентам в Вирховской клинике Берлина. Биопсии печени по протоколу выполняли через один, три, пять, семь, 10 и 13 лет после операции. У 100 (7%) пациентов был гистологически доказан возврат ПБХ. Первичная иммуносупрессия включала циклоспорин (n = 54) или такролимус (n = 46). Сразу после трансплантации печени все пациенты получили урсодезокси-холевую кислоту. Кортикостероиды отменяли через три–шесть месяцев после пересадки печени. Средний возраст 85 женщин и 15 мужчин был 55 лет (диапазон – от 25 до 66 лет). Средний срок наблюдения за пациентами после трансплантации печени – 118 месяцев (диапазон – от 16 до 187 месяцев), а после возврата заболевания – 30 месяцев (диапазон – от 4 до 79 месяцев). Актуальное выживание пациентов

через 5, 10 и 15 лет было 87, 84 и 82% соответственно. Десять (10%) пациентов умерли в среднем через 32 месяца после трансплантации печени. У двух из них дисфункция трансплантата развилась вследствие возврата ПБХ. По гистологическим данным, возврат ПБХ произошел у 14 (14%) пациентов в среднем через 61 месяц (диапазон – от 36 до 122 месяцев) после пересадки печени. У пациентов, находившихся на иммуносупрессии такролимусом, возврат заболевания происходил чаще ( $p < 0,05$ ) и в более ранние сроки ( $p < 0,05$ ). У 57 пациентов развилось острое отторжение, а у двух – хроническое отторжение. После гистологически диагностированного возврата ПБХ функция трансплантированной печени не изменялась в течение последующих пяти лет.

На основании метаанализа M. Gautam et al. (2006) [53] установили, что рекуррентный ПБХ развился у 204 (16%) из 1241 пациентов в среднем через 46,5 месяца (диапазон – от 25 до 78 месяцев); средний возраст пациентов во время трансплантации печени был 52 года (диапазон – от 46,2 до 56 лет); большинство из них были женщины (90%).

T. Kogiso et al. (2017) [54] провели ретроспективное многоцентровое исследование рекуррентного ПБХ у 388 пациенток после трансплантации печени от живого донора. Послеоперационные факторы были оценены у 312 пациенток, которые выжили более одного года после трансплантации печени от живого донора. Рекуррентный ПБХ диагностировали при аномальном повышении уровня печеночных ферментов в сочетании с типичными гистологическими изменениями в биоптатах печени. У 58 (14,9%) пациентов рекуррентный ПБХ развился в среднем через 4,6 (0,8–14,5) года после трансплантации печени.

В исследовании L. Chen et al. (2020) [18] были включены 69 пациентов с ПБХ, которым была выполнена пересадка печени. Пятилетняя общая выживаемость и частота возврата ПБХ составили 95,1 и 21,8% соответственно. Индекс отношения аспаратаминотрансферазы к тромбоцитам реципиента, превышающий 2, был отрицательно связан с выживаемостью ( $p = 0,0018$ ).

В Японии отмечена довольно высокая частота развития рекуррентного ПБХ. При наблюдении в среднем в течение 10 лет (диапазон 1,4–18,7) у 29 (48%) пациентов с ПБХ после трансплантации печени от живых доноров был диагностирован возврат заболевания в среднем через 4,6 года (диапазон 1,3–14,5) [55].

Возвратный ПБХ развивается в среднем через 3–5,5 года после трансплантации печени [37, 49, 56]. Только в исследовании J.E. Guy et al. (2005) [52] среднее время возврата ПБХ составило 1,6 года. Частота рецидивов ПБХ колеблется от 1 до 35% [14, 58]. Через пять, 10 и 15 лет после трансплантации печени возврат ПБХ был выявлен у 9,6; 20,6 и 40,4% паци-

ентов соответственно [57]. Возврат ПБХ в краткосрочной и среднесрочной перспективе редко влияет на выживаемость пациента и трансплантата, но в долгосрочной перспективе может оказывать негативное влияние на эти показатели [18].

**Этиология и патогенез возвратного ПБХ.** Этиология возвратного ПБХ такая же, как и заболевания нативной печени. Механизм повреждения желчных протоков антимитохондриальными антителами связан с иммунной атакой на абберантно экспрессированные молекулы антигенов (например, E2-комплекса пируватдегидрогеназы) эпителиоцитов желчных протоков.

**Факторы риска возвратного ПБХ.** Риск рекуррентного ПБХ увеличивается со временем, прошедшим после трансплантации печени, но не коррелирует с частотой потери ее функции [59]. В исследовании H. Chen et al. (2020) [18] частота рецидива ПБХ после трансплантации увеличивалась по мере увеличения сроков после операции: 3,5% через один год, 8,1% через три года и 21,8% через пять лет. У половины пациентов появляются гистологические признаки возврата ПБХ через 10 лет после операции, но у них редко возникают клинические проблемы [24]. Поскольку длительность наблюдения за пациентами с ПБХ увеличилась, становится очевидным, что возврат этого заболевания в трансплантированной печени не является редким осложнением [60].

Иммуносупрессивная терапия может влиять на время и скорость развития возвратного ПБХ. Однако по этому вопросу нет единого мнения, в литературе встречаются противоречивые взгляды: одни авторы находят различия в частоте этого осложнения в зависимости от используемых иммуносупрессивных препаратов [59], другие же, и их большинство, отрицают такую зависимость [36, 38, 51, 61]. Ранее считали, что ингибиторы кальциневрина связаны с риском развития возвратного ПБХ [38, 62]. Позднее было установлено, что они не оказывают существенного влияния на развитие возвратного ПБХ [36].

Относительно высокую частоту рекуррентного ПБХ связывали с ранней отменой стероидов после трансплантации печени, а также с отменой ингибиторов кальциневрина. По мнению T.C. Schreuder et al. (2009) [59], фактором риска возвратного ПБХ является использование такролимуса, а не циклоспорина. Многофакторный анализ подтвердил это положение [37].

A.J. Montano-Loza et al. (2019) [63] полагают, что лечение циклоспорином предупреждает развитие возвратного ПБХ. Напротив, T. Kogiso et al. (2017) считают, что начальное лечение циклоспорином достоверно ( $p < 0,05$ ) связано с развитием рекуррентного ПБХ [54]. В японском многоцентровом исследовании также нашли, что циклоспорин был фактором риска рецидива ПБХ. Однако переход с такролимуса

на циклоспорин через год после трансплантации печени значительно снижал риск его развития [57].

Многие авторы придают большое значение возрасту реципиента [49, 54]. Считается, что реципиенты моложе 48 лет подвержены большему риску рецидива ПБХ [57]. В недавнем исследовании многофакторный регрессионный анализ показал, что возраст реципиентов моложе 48 лет является независимым фактором риска возврата ПБХ ( $p = 0,03$ ) [18]. Многоцентровое исследование, включавшее 785 пациентов с ПБХ, перенесших трансплантацию печени, показало, что в более молодом возрасте применение такролимуса и дисфункция печени в ранние сроки после операции были связаны с повышенным риском возврата ПБХ [63].

Риск развития возвратного ПБХ связан также со многими другими факторами: более короткое время операции [54], персистенция сывороточных антимитохондриальных антител, более высокий уровень сывороточного иммуноглобулина М [54], несоответствие с полом донора [54, 57, 64], различные типы HLA, несоответствие по HLA [42, 61, 65–67] и наличие HLA В60 [54].

На развитие возвратного ПБХ влияют не только факторы реципиента, но и факторы донора. Однако они менее многочисленны и менее значимы. К ним относят возраст донора и время тепловой ишемии [49].

**Диагностика возвратного ПБХ.** Основным показателем при диагностике возвратного ПБХ является наличие гистологических признаков в пункционных биоптатах трансплантированной печени; биопсии выполняют не ранее первых трех месяцев после операции [59]. В отличие от биопсий, выполняемых только после появления дисфункции печени, регулярные протокольные биопсии могут обнаружить возврат ПБХ в более ранние сроки [40]. Поэтому в ранней диагностике ПБХ особенно большая роль принадлежит именно биопсиям, выполненным по протоколу [59]. Их выполнение позволило обнаружить возврат заболевания у 14 (14%) пациентов, только у двух из них развилась дисфункция трансплантата [37]. Антимитохондриальные антитела не являются надежным маркером рецидива, так как после операции они могут сохраняться в сыворотке крови пациентов [24]. Таким образом, пункционная биопсия печени является «золотым стандартом» при диагностике возвратного ПБХ [18].

**Патоморфология возвратного ПБХ.** Гранулематозный деструктивный холангит, или «цветущее поражение протока» («florid duct lesion») – наиболее специфический гистологический признак ПБХ и его возврата [68]. К сожалению, он часто отсутствует в биоптатах и только у 4,8% пациентов был найден в биоптатах трансплантированной печени в среднем через 2,75 года после операции [46]. Тем не менее

многие авторы относят гранулематозный холангит хотя и к редкому, но наиболее характерному признаку возврата ПБХ [45, 56, 62].

Эпителиоидные гранулемы в портальных трактах – менее специфический и также редко встречающийся гистологический признак – позволяют только предположить возврат ПБХ. Они были обнаружены у 3,8% пациентов в среднем через 2,75 года после операции.

К другим признакам возвратного ПБХ относят повреждение желчных протоков и их потерю, хроническое портальное воспаление, реактивные изменения желчных протоков и фиброз. Необходимо учитывать, что в трансплантированной печени часто бывает одновременно не одно, а сочетание двух или нескольких заболеваний, что делает трудным или невозможным постановку точного гистологического диагноза возвратного ПБХ. Поэтому, возможно, имеется гиподиагностика из-за строгого подхода к оценке гистологических критериев и короткого времени наблюдения за пациентами [46].

P.V. Sylvestre et al. (2003) [56] сравнили морфологию биоптатов трансплантированной печени 100 пациентов, страдавших ПБХ, и 35 пациентов, у которых первичные заболевания нативной печени были другими. В протокольных биоптатах трансплантированной печени из 100 пациентов с ПБХ у 14 было обнаружено выраженное повреждение желчных протоков, а у трех – деструктивный лимфоцитарный холангит в пределах плотного портального инфильтрата. У контрольной группы из 35 пациентов подобные повреждения не были обнаружены.

**Дифференциальная диагностика.** При дифференциальной диагностике необходимо исключить вирусный гепатит, билиарную обструкцию и острое или хроническое отторжение [68], болезнь «трансплантат против хозяина», лекарственные воздействия [69], также гепатит или повреждение больших желчных протоков [68]. Дифференциация возврата ПБХ от других поздних осложнений, чаще от отторжения, затруднена. Возвратный ПБХ особенно трудно дифференцировать от хронического отторжения [38]. Поэтому рабочая группа Банфа по патологии аллотрансплантата печени предлагает проводить экстенсивные клинико-патоморфологические корреляции при дисфункции трансплантата печени, возникающей более чем через один год после операции [70].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичный билиарный холангит был длительное время одним из ведущих показаний для трансплантации печени и составлял до 50% от таких операций. В настоящее время произошло значительное снижение числа пересадок печени при ПБХ. Это связано с ранней диагностикой заболевания и своевременным началом лечения урсодезоксихолевой

кислотой и другими препаратами, но примерно у 40% пациентов развивается терминальная стадия заболевания, требующая по-прежнему проведения трансплантации печени. Выживаемость пациентов и трансплантатов превышает 90 и 75%. После операции возможно развитие инфекционных и билиарных осложнений, частота которых составляет 62 и 21% соответственно. В последние годы проблема возврата ПБХ после пересадки печени все чаще признается в качестве причины дисфункции трансплантата, смерти и необходимости повторной трансплантации. Риск рекуррентного ПБХ увеличивается со временем, прошедшим после трансплантации печени. Основным методом диагностики возвратного ПБХ является наличие гистологических признаков в пункционных биоптатах трансплантированной печени. Необходимо учитывать, что в трансплантированной печени часто бывает одновременно не одно, а сочетание двух или нескольких заболеваний, что делает трудным или невозможным постановку точного гистологического диагноза возвратного ПБХ. Для своевременной диагностики возвратного ПБХ рабочая группа Банффа предлагает проводить экстенсивные корреляции клинических и патоморфологических показателей при дисфункции трансплантата печени, возникающей более чем через один год после операции.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Milkiewicz P.* Liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2008; 12 (2): 461–472. doi: 10.1016/j.cld.2008.02.015.
2. *Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY.* Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2012 May; 56 (5): 1181–1188. doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.025.
3. *Griffiths L, Dyson JK, Jones DE.* The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2014 Aug; 34 (3): 318–328. doi: 10.1055/s-0034-1383730.
4. *Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ et al.* Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2009; 136: 1281–1287.
5. *Schoning W, Schmeding M, Ulmer F, Andert A, Neumann U.* Liver transplantation for patients with cholestatic liver diseases. *Viszeralmedizin.* 2015; 31: 194–198. doi: 10.1159/000431017.
6. *Sun CK, Chen CL, Concejero AM, Wang CC, Wang SH, Liu YW et al.* Liver transplantation for primary biliary cirrhosis in a hepatitis endemic region: a single-center Asian experience. *Clinical Transplantation.* 2011; 25: 47–53. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01288.x.
7. *Harms MH, Janssen QP, Adam R, Duvoux C, Mirza D, Hidalgo E et al.* European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Trends in liver transplantation for primary biliary cholangitis in Europe over the past three decades. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Feb; 49 (3): 285–295. doi: 10.1111/apt.15060.
8. *Lee J, Belanger A, Doucette JT, Stanca C, Friedman S, Bach N.* Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Nov; 5 (11): 1313–1315. doi: 10.1016/j.cgh.2007.07.015.
9. *Pares A, Caballeria L, Rodes J.* Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology.* 2006; 130 (3): 715–720. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.029.
10. *Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C et al.* Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2008; 48 (3): 871–877. doi: 10.1002/hep.22428.
11. *Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Jansen HL, Invernizzi P, Mason AL et al.* Global PBC Study Group. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology.* 2014 Dec; 147 (6): 1338–1349.e5; quiz e15. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.029.
12. *Poupon R, Ping C, Chretien Y, Corpechot C, Chazouillettes O, Simon T et al.* Genetic factors of susceptibility and of severity in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2008; 49: 1038–1045.
13. *Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U.* Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol.* 2009; 31: 283–307.
14. *Akamatsu N, Sugawara Y.* Primary biliary cirrhosis and liver transplantation. *Intractable & Rare Diseases Research.* 2012; 1: 66–80. doi: 10.5582/irdr.2012.v1.2.66.
15. *Aguilar MT, Carey EJ.* Current Status of Liver Transplantation for Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2018 Aug; 22 (3): 613–624. doi: 10.1016/j.cld.2018.03.011.
16. *Ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR.* Dutch PBC Study Group. Prognosis of ursodeoxycholic Acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol.* 2006 Sep; 101 (9): 2044–2050. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00699.x.
17. *Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S et al.* The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018 Sep; 67 (9): 1568–1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259.
18. *Chen L, Shi X, Lv G, Sun X, Sun C et al.* The long-term outcomes of deceased-donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: a two-center study in China. *PeerJ.* 2020; 8: e9563. Published 2020 Aug 19. doi: 10.7717/peerj.9563.
19. *Singal AK, Fang X, Kaif M, Hasanin M, Mcguire BM, Kuo YF, Wiesner RH.* Primary biliary cirrhosis has high wait-list mortality among patients listed for liver trans-

- plantation. *Transpl Int*. 2017 May; 30 (5): 454–462. doi: 10.1111/tri.12877.
20. Murillo Perez CF, Goet JC, Lammers WJ, Gulamhussein A, van Buuren HR, Ponsoen CY et al. GLOBAL PBC Study Group. Milder disease stage in patients with primary biliary cholangitis over a 44-year period: A changing natural history. *Hepatology*. 2018 May; 67 (5): 1920–1930. doi: 10.1002/hep.29717.
  21. Webb GJ, Rana A, Hodson J, Akhtar MZ, Ferguson JW, Neuberger JM et al. Twenty-Year Comparative Analysis of Patients With Autoimmune Liver Diseases on Transplant Waitlists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb; 16 (2): 278–287.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.062.
  22. Lleo A, Jepsen P, Morengi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM et al. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. *Sci Rep*. 2016 May 19; 6: 25906. doi: 10.1038/srep25906.
  23. Silveira MG, Talwalkar JA, Lindor KD, Wiesner RH. Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2010; 10: 720–726.
  24. Mac Quillan GC, Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2003; 7: 941–956.
  25. Naik P, Sritharan V, Bandi P, Madhavarapu M. A single centre prospective study of liver function tests in post liver transplant patients. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2013; 28: 38–45. doi: 10.1007/s12291-012-0245-4.
  26. Zhang W, Wang M, Xie HY, Zhou L, Meng XQ, Shi J, Zheng S. Role of reactive oxygen species in mediating hepatic ischemia-reperfusion injury and its therapeutic applications in liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2007; 39: 1332–1337. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.11.021.
  27. Li C, Wen TF, Mi K, Wang C, Yan LN, Li B. Analysis of infections in the first 3-month after living donor liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*. 2012; 18: 1975–1980. doi: 10.3748/wjg.v18.i16.1975.
  28. Vera A, Contreras F, Guevara F. Incidence and risk factors for infections after liver transplant: single-center experience at the University Hospital Fundacion Santa Fe de Bogota, Colombia. *Transplant Infectious Disease*. 2011; 130: 608–615. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00640.x.
  29. Wojcicki M, Milkiewicz P, Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Digestive Surgery*. 2008; 25: 245–257. doi: 10.1159/000144653.
  30. Khalaf H. Vascular complications after deceased and living donor liver transplantation: a single-center experience. *Transplantation Proceedings*. 2010; 42: 865–870. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.02.037.
  31. Mejia GA, Olarte-Parra C, Pedraza A, Rivera JB, Benavides CA. Biliary complications after liver transplantation: incidence. Risk factors and impact on patient and graft survival. *Transplantation Proceedings*. 2016; 48: 665–668. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.02.033.
  32. Ma L, Lu Q, Luo Y. Vascular complications after adult living donor liver transplantation: evaluation with ultrasonography. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22: 1617–1626. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1617.
  33. Kashyap R, Safadjou S, Chen R, Mantry P, Sharma R, Patil V et al. Living donor and deceased donor liver transplantation for autoimmune and cholestatic liver diseases – an analysis of the UNOS database. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010; 14: 1362–1369. doi: 10.1007/s11605-010-1256-1.
  34. Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transplantation*. 2013; 19: 1065–1077. doi: 10.1002/lt.23704.
  35. Maheshwari A, Yoo HY, Thuluvath PJ. Long-term outcome of liver transplantation in patients with PSC: a comparative analysis with PBC. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 538–542.
  36. Jacob DA, Neumann UP, Bahra M et al. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: influence of primary immunosuppression on survival. *Transplant Proc*. 2005; 37: 1691–1692.
  37. Jacob DA, Neumann UP, Bahra M et al. Long-term follow-up after recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation in 100 patients. *Clin Transpl*. 2006; 20: 211–220.
  38. Neuberger J, Gunson B, Hubscher S, Nightingale P. Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004; 10: 488–491.
  39. Ziarkiewicz-Wrobiewska B, Wroblewski T, Wasiutynski A. Morphological features and differential diagnosis of hepatitis C recurrence after liver transplantation – literature review and results of single transplantation center. *Ann Transplant*. 2008; 13 (2): 12–20.
  40. Charatcharoenwitthaya P, Pimentel S, Talwalkar JA et al. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007; 13: 1236–1245.
  41. Haga H, Miyagawa-Hayashino A, Taira K et al. Histological recurrence of autoimmune liver diseases after living-donor liver transplantation. *Hepatol Res*. 2007; 37: 463–469.
  42. Hashimoto E, Taniai M, Yatsuji S et al. Long-term clinical outcome of living-donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res*. 2007; 37: 455–461.
  43. Yamagiwa S, Ichida T. Recurrence of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis after liver transplantation in Japan. *Hepatol Res*. 2007; 37: 449–454.
  44. Duclos-Vallee JC, Sebag M. Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009; 15 (Suppl 2): S25–34. doi: 10.1002/lt.21916.
  45. Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: indications and risk of recurrence. *J Hepatol*. 2003; 39: 142–148.
  46. Hytiroglou P, Gutierrez JA, Freni M et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis and development of autoimmune hepatitis after liver transplant: A blind histologic study. *Hepatol Res*. 2009; 39 (6): 577–584.



47. Mendes F, Couto CA, Levy C. Recurrent and *de novo* autoimmune liver diseases. *Clin Liver Dis.* 2011; 15 (4): 859–878. doi: 10.1016/j.cld.2011.08.008.
48. Carbone M, Neuberger J. Liver transplantation in PBC and PSC: Indications and disease recurrence. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011; 35: 446–454. doi: 10.1016/j.clinre.2011.02.007.
49. Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: Retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology.* 2001; 33: 22–27.
50. Kurdow R, Marks HG, Kraemer-Hansen H et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis after orthotopic liver transplantation. *Hepato-gastroenterology.* 2003; 50: 322–325.
51. Levitsky J, Hart J, Cohen SM, Te HS. The effect of immunosuppressive regimens on the recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003; 9: 733–736.
52. Guy JE, Qian P, Lowell JA, Peters MG. Recurrent primary biliary cirrhosis: peritransplant factors and ursodeoxycholic acid treatment post-liver transplant. *Liver Transpl.* 2005; 11: 1252–1257.
53. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2006; 12 (12): 1813–1824.
54. Kogiso T, Egawa H, Teramukai S, Taniai M, Hashimoto E et al. Risk factors for recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation in female patients: A Japanese multicenter retrospective study. *Hepato-l Commun.* 2017 May 16; 1 (5): 394–405. doi: 10.1002/hep4.1037.
55. Yamashiki N, Haga H, Ueda Y, Ito T, Yagi S et al. Use of Nakanuma staging and cytokeratin 7 staining for diagnosing recurrent primary biliary cholangitis after living-donor liver transplantation. *Hepato-l Res.* 2020 Apr; 50 (4): 478–487. doi: 10.1111/hepr.13476.
56. Sylvestre PB, Batts KP, Burgart LJ et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: histologic estimate of incidence and natural history. *Liver Transpl.* 2003; 9: 1086–1093.
57. Egawa H, Sakisaka S, Teramukai S, Sakabayashi S, Yamamoto M, Umeshita K et al. Long-term outcomes of living-donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: a Japanese multi-center study. *Am J Transplant.* 2016; 16: 1248–1257.
58. Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, Scoazec JY, Wendum D, Conti F et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *Journal of Hepatology.* 2015; 63: 1449–1458. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.038.
59. Schreuder TC, Hubscher SG, Neuberger J. Autoimmune liver diseases and recurrence after orthotopic liver transplantation: what have we learned so far? *Transpl Int.* 2009; 22: 144–152.
60. Kotlyar DS, Campbell MS, Reddy KR. Recurrence of diseases following orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1370–1378.
61. Sanchez EQ, Levy MF, Goldstein RM et al. The changing clinical presentation of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation.* 2003; 76: 1583–1588.
62. Khettry U, Anand N, Faul PN, Lewis WD, Pomfret EA, Pomposelli J et al. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: a long-term pathologic study. *Liver Transpl.* 2003; 9: 87–96.
63. Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, Roccarina D, Thorburn D, Trivedi P et al. Global PBC Study Group. Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival. *Gastroenterology.* 2019 Jan; 156 (1): 96–107.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.001.
64. Grąt M, Lewandowski Z, Patkowski W, Wronka KM, Grąt K, Krasnodębski M et al. Relevance of male-to-female sex mismatch in liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Ann Transplant.* 2015; 20: 116–123.
65. Morioka D, Egawa H, Kasahara M, Jo T, Sakamoto S, Ogura Y et al. Impact of human leukocyte antigen mismatching on outcomes of living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl.* 2007; 13: 80–90.
66. Balan V, Ruppert K, Demetris AJ, Ledneva T, Duquesnoy RJ, Detre KM et al. Long-term outcome of human leukocyte antigen mismatching in liver transplantation: results of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Hepatology.* 2008; 48: 878–888.
67. Manousou P, Arvaniti V, Tsochatzis E, Isgro G, Jones K, Shirling G et al. Primary biliary cirrhosis after liver transplantation: influence of immunosuppression and human leukocyte antigen locus disparity. *Liver Transpl.* 2010; 16: 64–73.
68. Hubscher SG, Portmann BC. Transplantation pathology. In: Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D. editors. *MacSween's Pathology of the Liver.* 5th edn. London: Churchill Livingstone. 2007: 815–879.
69. Faust ThW. Recurrent Primary Biliary Cirrhosis, Primary Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Hepatitis After Transplantation. *Liver Transplantation.* 2001; 7 (11), Suppl 1: 99–108.
70. Demetris AJ, Adeyi O, Bellamy CO, Clouston A, Charlotte F et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. Banff Working Group. *Hepatology.* 2006; 44 (2): 489–501. doi: 10.1002/hep.21280.

Статья поступила в редакцию 25.11.2020 г.  
The article was submitted to the journal on 25.11.2020