

УДК 616.36-089.843
Клинический случай
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-3-97-105>

Рецидив первичного склерозирующего холангита в трансплантате

Е.С. Пак^{1,2}, Т.М. Петрова¹, Р.В. Коробка^{1,2}, А.А. Ушаков¹, В.Ю. Кацьяев³, О.Б. Кучеренко^{1,2},
О.В. Бухтин²

¹Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

³Патолого-анатомическое бюро, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Артём Андреевич Ушаков, artyomuska@gmail.com.

Аннотация. Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — заболевание, характеризующиеся воспалением, фиброзом и облитерацией как внутри-, так и внепечёночных желчевыводящих протоков, сопровождающееся холестазом, с дальнейшим исходом в билиарный цирроз печени, холангиокарциному. Патогенез заболевания плохо изучен, но, по данным различных источников, в нем участвуют генетические факторы, механизмы врождённого и адаптивного иммунитета, токсическое воздействие гидрофобных желчных кислот и, возможно, дисбиоз кишечника. Тесная связь с воспалительными заболеваниями кишечника связана со значительно повышенным риском развития колоректального рака, который наряду с холангиокарциномой представляет собой наиболее серьёзную диагностическую проблему при долгосрочном лечении ПСХ. Диагноз «ПСХ» устанавливают на основании выявления типичных холангиографических поражений желчных протоков и исключения вторичных причин склерозирующего холангита. Сложная патофизиология, гетерогенность клинических особенностей и редкая природа заболевания обусловили отсутствие эффективной терапии на сегодняшний день, алгоритмы лечения отсутствуют, но может быть назначен курс урсодезоксихолевой кислоты в дозах 17–23 мг/кг/день на срок до года с целью наблюдения за динамикой снижения уровня щелочной фосфатазы в сыворотке. Ряд препаратов находится на стадии исследования, в том числе агонисты FXR (фарнезоидных X-рецепторов) с желчегонными и противомикробными свойствами. Клинически значимые стенозы можно успешно лечить с помощью интервенционной эндоскопии, но трансплантация печени (ТП) в настоящее время является единственным радикальным методом лечения, имея высокий показатель выживаемости. У 20–25% пациентов, по разным литературным данным, развивается рецидив заболевания в трансплантате. Наш клинический случай возврата ПСХ у пациента через 5 лет после ортотопической ТП даёт обзор варианта ведения больного с практической, ориентированной на пациента точки зрения.

Ключевые слова: первичный склерозирующий холангит, цирроз печени, трансплантация печени, лист ожидания трансплантации печени.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Пак Е.С., Петрова Т.М., Коробка Р.В., Ушаков А.А., Кацьяев В.Ю., Кучеренко О.Б., Бухтин О.В. Рецидив первичного склерозирующего холангита в трансплантате. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(3):97-105. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-3-97-105.

Recurrence of primary sclerosing cholangitis in the graft

E.S. Pak^{1,2}, T.M. Petrova¹, R.V. Korobka^{1,2}, A.A. Ushakov¹, V.Yu. Katsiyev³, O.B. Kucherenko^{1,2},
O.V. Bukhtin²

¹Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

³Rostov Pathological and Anatomical Bureau, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Artyom A. Ushakov, artyomuska@gmail.com.

Abstract. Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a disease characterized by inflammation, fibrosis and obliteration of both intra- and extrahepatic bile ducts, accompanied by cholestasis, with further outcome in biliary cirrhosis of the liver, cholangiocarcinoma. The pathogenesis of the disease is poorly understood, but, according to various sources, it involves genetic factors, innate and adaptive immunity mechanisms, the toxic effects of hydrophobic bile acids and, possibly, intestinal dysbiosis. The strong association with inflammatory bowel disease is associated with a significantly increased risk of colorectal cancer, which, along with cholangiocarcinoma, represents the most significant diagnostic challenge in the long-term management of PSC. The diagnosis of PSC is established based on the identification of typical cholangiographic lesions of the bile ducts and the exclusion of secondary causes of sclerosing cholangitis. Complex pathophysiology, heterogeneity of clinical features and the rare nature of

the disease have led to the lack of effective therapy to date; there are no treatment algorithms, but a course of ursodeoxycholic acid in doses of 17–23 mg/kg/day can be prescribed for up to a year in order to monitor the dynamics of the decrease in levels serum alkaline phosphatase. A number of drugs are under investigation, including FXR (farnesoid X receptor) agonists with choleretic and antimicrobial properties. Clinically significant stenoses can be successfully treated with interventional endoscopy, but liver transplantation (LT) is currently the only curative treatment with a high survival rate. According to various literature data, 20–25% of patients develop disease relapse in the graft. Our case report of recurrent PSC in a patient 5 years after orthotopic LT provides an overview of management options from a practical, patient-centered perspective.

Keywords: primary sclerosing cholangitis, liver cirrhosis, liver transplantation, observation list after liver transplantation.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Pak E.S., Petrova T.M., Korobka R.V., Ushakov A.A., Katsiyaev V.Yu., Kucherenko O.B., Bukhtin O.V. Recurrence of primary sclerosing cholangitis in the graft. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(3):97-105. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-3-97-105.

Введение

Заболеваемость первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) составляет от 16 на 100 000 человек, соотношение мужчин и женщин — 2:1, средний возраст больных — 25–40 лет [1–3]. В патогенезе ПСХ участвуют генетические факторы (выявлено 9 локусов, связанных с развитием ПСХ), активированные лимфоциты при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), повышенная проницаемость слизистой кишечника, снижение образования вторичных желчных кислот, нарушения микробиома кишечника [3]. Наиболее частые симптомы — кожный зуд, повышение температуры тела, пожелтение кожных покровов, снижение массы тела. Лабораторно при ПСХ наблюдается повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферидазы (ГГТП), гипербилирубинемия и умеренное повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) [1]. Специфичных для ПСХ антител нет. [4]. При диагностике ПСХ необходимо исключить причины, которые могут приводить к вторичному склерозированию желчных протоков (ЖП) (последствия хирургических вмешательств, токсические, инфекционные и другие факторы).

Методы диагностики ПСХ:

1. Экспертное чрескожное ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет установить локализацию блока ЖП, что определяет выбор дальнейших методов обследования больных для установления причины механической желтухи. УЗИ является доступным, безопасным и высокоинформативным методом оценки уровня билиарного блока. К его недостаткам относится субъективность результатов, которые зависят от опыта оператора, класса аппаратуры и подготовки больного. [5].
2. Магнитно-резонансная холангиография (МР ХГ) является основным методом диагностики ПСХ, имеет диагностическую ценность, сопоставимую с ретроградной холангиопанкреатографией (ЭРХПГ), при этом является более безопасным методом диагностики ПСХ. При МР ХГ визуализируются стриктуры желчевыводящих путей, чередующиеся с нормальными или расширенными протоками («бусы») [1, 6, 7]. В мировых рекомендациях предпочтение отдается результатам МР ХГ [5].
3. ЭРХПГ применяется при невозможности проведения МР ХГ из-за противопоказаний, для уточнения диагноза при сомнительных результатах МР-ХГ или в лечебных целях, для расширения суженных ЖП и постановки стентов. [1, 7].

4. Спиральная компьютерная томография брюшной полости с контрастированием не является основным методом диагностики ПСХ, но используется для дифференциальной диагностики с опухолевым поражением ЖП. [1]

5. Гистологическое исследование применяется при подозрении на ПСХ с поражением мелких внутриспеченочных желчевыводящих протоков, а также для выявления аутоиммунного гепатита (overlap-синдром). Для ПСХ характерны перидуктальный фиброз («луковичная шелуха»), облитерация ЖП. [1].

Возможные осложнения ПСХ — образование желчных камней в желчевыводящих протоках, бактериальный холангит, абсцесс печени, билиарный цирроз печени, холангиокарцинома, стриктуры ЖП.

В 60–80% случаев ПСХ сочетается с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК): 80% — с неспецифическим язвенным колитом (ЯК), 10% — с болезнью Крона, 10% — с недифференцированным колитом [2, 8]. Дебют ПСХ происходит в среднем через 10 лет после дебюта ВЗК. [3] При ВЗК, протекающих на фоне ПСХ, наиболее характерно тотальное поражение толстой кишки со слабо выраженной клиникой [2, 3]. Необходим регулярный контроль биохимических показателей у больных с ВЗК, при повышении уровня ЩФ и ГГТП нужно провести дообследование для подтверждения или исключения ПСХ. У пациентов с ПСХ возможно бессимптомное или малосимптомное течение ВЗК, поэтому таким больным следует выполнять фиброколоноскопию (ФКС) с полифокальной биопсией. У пациентов с ПСХ и ВЗК повышен риск развития злокачественных новообразований толстой кишки и холангиокарциномы [7, 9].

В терапии ПСХ применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) с целью нормализации биохимических показателей крови [7], но УДХК не влияет на течение самого заболевания [1, 10, 11]. Азатиоприн и глюкокортикостероиды также не оказывают влияния на течение ПСХ, но могут применяться при сочетании ПСХ с аутоиммунным гепатитом. [12]. Потенциальной эффективностью при лечении ПСХ обладает обетихолевая кислота, однако на данный момент она не зарегистрирована в Российской Федерации. [12, 13] Также при лечении ПСХ могут использоваться холестирамин (препарат 1 очереди), рифампицин (2 очереди), налтрексон (3 очереди), сертралин (4 очереди) для купирования кожного зуда [12, 13], антибактериальная терапия — при развитии бактериального холангита [12], заместительная ферментная

терапия (ЗФТ) — при дефиците жирорастворимых витаминов. Эффективность ЗФТ оценивается по нормализации витаминного статуса, прибавлению массы тела, улучшению клинических показателей [14].

Единственным методом радикального лечения ПСХ является трансплантация печени (ТП), [1, 4, 15, 16], причём ТП обеспечивает высокую курябельность необратимых заболеваний печени (в том числе ПСХ). [16] Выживаемость через 1 год после ТП — 90%, через 5 лет — 70%. [1, 4, 12], что сопоставимо с общими показателями выживаемости после ТП (80–90%). [17]

В 20–25% случаев через 5–10 лет происходит рецидив ПСХ в трансплантате, который необходимо дифференцировать с ишемической холангиопатией, рубцовыми стриктурами анастомоза и хроническим отторжением трансплантата [2, 4, 18, 19, 20].

Существуют критерии Мейо, по которым можно диагностировать рецидив ПСХ: подтверждённый диагноз ПСХ до трансплантации печени; стриктуры внутри- и внепечёночных желчных протоков на холангиограммах, возникшие позднее, чем 90 дней после трансплантации; фиброзный холангит, облитерирующее поражение протоков с дуктопенией или без неё, цирроз по результатам гистологического исследования биоптата трансплантата; отсутствие тромбоза или стеноза печёночной артерии, дуктопенического отторжения, стриктур анастомоза желчевыводящих путей или стриктур, возникших менее чем через 90 дней после ТП, несовместимости донора и реципиента. [18–21]

Также стоит отметить, что риск рецидива ПСХ выше при возникновении ВЗК *de novo*, развитии острого клеточного отторжения в анамнезе, а также при наличии у донора аллели HLA-DRB1*07. [20]. Также стоит отметить, что ЦМВ-инфекция и использование антилимфоцитарных антител для лечения отторжения трансплантата повышают риск возврата ПСХ.

Рецидив ПСХ повышает риски потери трансплантата и уменьшает выживаемость пациентов. [21] Эффективной профилактики рецидива ПСХ не существует. Есть источники, в которых предлагается выполнение колэктомии у пациентов с ПСХ и ВЗК перед проведением ТП для снижения рисков рецидива ПСХ [3, 10, 18].

Клинический случай

Пациент Г. в апреле 2006 г. впервые отметил жалобы на боли в животе, тошноту, ознобы, жидкий стул в течение 2 недель, по поводу которых обратился в хирургическое отделение по месту жительства, где был поставлен предварительный диагноз — «Острый панкреатит, острая кишечная инфекция». Проведённая терапия не дала значимого положительного эффекта, в связи с чем пациент был переведён в инфекционное отделение ЦГБ им. Семашко, г. Ростов-на-Дону. Бактериологическое исследование кала на кишечную группу отрицательно. Серологическое исследование крови на йерсиниоз — реакция отрицательная. ОАК: Нб — 122 г/л, эритроциты — $4,4 \cdot 10^{12}$, лейкоциты — $9,9 \cdot 10^9$, СОЭ — 8 мм/ч. Диастаза в моче — 64 ед. Проведённое лечение: ферментные препараты, УДХК. Поставлен диагноз «Синдром раздражённого кишечника», рекомендовано проведение фиброколоноскопии, по результатам которой верифицирован ЯК, тотальное

поражение толстой кишки. Назначена следующая терапия: преднизолон, 5-аминосалициловая кислота (сульфасалазин), омепразол, фосфолипиды, пробиотики, метронидазол, дротаверин, с положительной динамикой.

В октябре 2006 г. пациент обратился на консультацию к гастроэнтерологу ГАУ РО ОКДЦ с жалобами на периодические боли в правом подреберье, вздутие живота, урчание, метеоризм, кровь в стуле не отмечал. Назначено дообследование для исключения ПСХ, по результатам дообследования диагноз не подтверждён. В дальнейшем в течение 9 лет отмечал ремиссию.

В октябре 2015 г. пациент обратился в ГАУ РО ОКДЦ с жалобами на учащённый стул до 9 р/день без примесей, болезненные позывы к дефекации, кожный зуд. БАК от 15.10.15: общий билирубин — 53,6 мкмоль/л, прямой билирубин — 43,2 мкмоль/л, АСТ — 203 ЕД/л, АЛТ — 309 ЕД/л, ЩФ — 1290 ЕД/л, ГГТ — 639 ЕД/л. ФКС: язвенный колит умеренной степени активности, долихосигма. МР ХГ: Левый печёночный проток с неравномерным диаметром, локально расширен до 7,2 мм. Правый — 3,7 мм. Средняя треть холедоха неравномерно сужена за счёт множественных кольцевидных стриктур диаметром до 2,5 мм, с неравномерным супра- и постстенотическим расширением до 7,5 мм. Отмечается также неравномерность просвета общего печёночного протока с небольшими стенозическими сужениями, чередующимися с участками нормального протока. Заключение: изменения внепечёночных и левого печёночного протоков могут соответствовать холангиту. Заключительный диагноз: язвенный колит, рецидивирующее течение, тотальное поражение. ПСХ. Проводимое лечение: 5-аминосалициловая кислота (сульфасалазин) — 3 г в сутки, азатиоприн — 100 мг, преднизолон — 30 мг, УДХК — 1000 мг в сутки. БАК от 24.10.15: общий билирубин — 20,2 мкмоль/л, прямой билирубин — 8,9 мкмоль/л, АСТ — 51 ЕД/л, АЛТ — 150 ЕД/л, ЩФ — 683 ЕД/л, ГГТ — 276 ЕД/л. Выписан с положительной динамикой под наблюдение врача по м/ж.

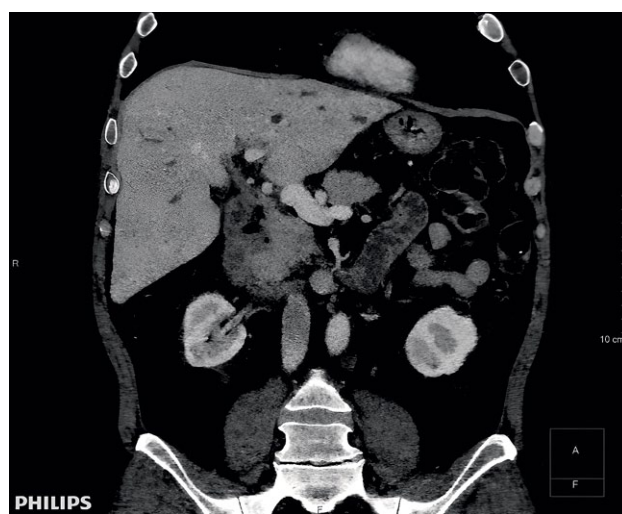


Рисунок 1. Компьютерная томограмма органов брюшной полости (февраль 2018 г.)

Figure 1. Computed tomography of abdominal organs (February 2018)

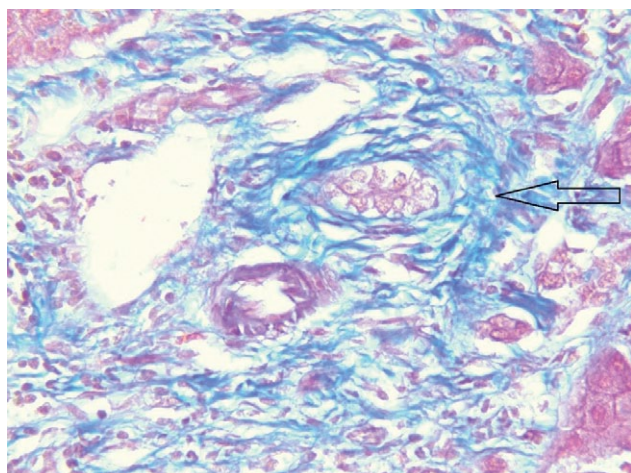


Рисунок 2. Удалённая печень, окраска по Массону, мелкий желчный проток с перидуктальным фиброзом (увеличение $\times 400$)

Figure 2. Removed liver, Masson staining, small bile duct with periductal fibrosis ($\times 400$ magnification)

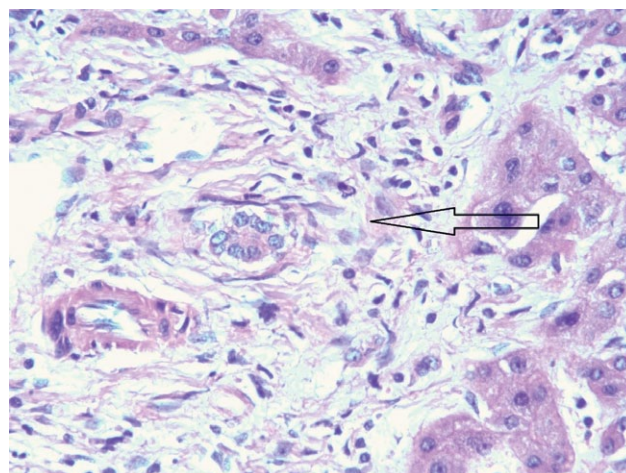


Рисунок 3. Удалённая печень, окраска гематоксилином и эозин, мелкий желчный проток (увеличение $\times 400$)

Figure 3. Removed liver, hematoxylin and eosin staining, small bile duct ($\times 400$ magnification)

В октябре 2017 г. при проведении непрямой эластографии печени выявлены признаки фиброза F4 по шкале Metavir.

В феврале 2018 г. обратился к гастроэнтерологу ГБУ РО РОКБ с жалобами на кожный зуд, потемнение кожных покровов. На момент осмотра получал сульфасалазин — 2 г/сутки, азатиоприн — 150 мг, преднизолон — 30 мг в сутки, урсосан — 1500 мг в сутки. Назначено дообследование для определения показаний к ТП. СКТ ОБП: признаки склерозирующего холангита, гепатомегалии (179 мм) (рис.1). СА-19.9: 184 Ед/мл. В феврале 2018 г. внесён в лист ожидания ТП.

В апреле 2018 г. в связи с ухудшением состояния госпитализирован в ГАУ РО ОКДЦ, отмечалось периодическое повышение температуры до фебрильных цифр. По результатам посевов крови на стерильность выявлен рост *S. pneumoniae*, назначено лечение: цефтриаксон 2,0 + 0,9% р-р NaCl 100,0 в/в капельно 2 р./день, метронидазол 5 мг/мл 100,0 в/в капельно 2 р./день, ципрофлоксацин 2 мг/мл 100,0 в/в капельно 2 р./день, сульфасалазин 500 мг внутрь 3 р./сутки, флуконазол 50 мг 1 таб. внутрь 1 р./день, адеметионин 1200 мг + 0,9% р-р NaCl 200,0 в/в капельно 1 р./день, меглюмина натрия сукцинат 400,0 в/в капельно 1 р./день.

В июне 2018 г. произведена ортотопическая трансплантация трупной печени по поводу цирроза печени в исходе ПСХ. Гистологическое исследование печени: склерозирующий холангит в стадии обострения, холангиолит, хронический холестатический гепатит с исходом в мелкоузловой цирроз, гнойный перихолецистит, хронический холецистит (рис.2, 3).

После трансплантации назначены следующие препараты: такролимус — 9 мг/сутки, метилпреднизолон — 16 мг/сутки, нистатин — 1 табл. 4 р./день, сульфаметоксазол + триметоприм — 120 мг*4 р./сутки, валганцикловир — 900 мг/сутки, 5-аминосалициловая кислота (сульфасалазин) — 3 г/сутки, ацетилсалициловая

кислота — 100 мг. Через 2 месяца после ТП — ЦМФ-инфекция, получен ответ на фоне приёма валганцикловира. Концентрация такролимуса — 6,7 нг/мл.

В декабре 2018 г. был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение (ГЭО) ГБУ РО РОКБ с жалобами на кашицеобразный стул, дискомфорт в левом подреберье, субфебрилитет, появление кольцевидной эритемы. ОАК: Hb — 114 г/л, эритроциты — $3,64 \times 10^{12}$, лейкоциты — $6,1 \times 10^9$, тромбоциты — 254×10^9 . БАК: общий билирубин — 12,3 мкмоль/л, прямой билирубин — 2,5 мкмоль/л, АЛТ — 45 ед./л, АСТ — 17 ед./л, ЩФ — 73 ед./л, ГГТ — 124 ед./л, общий белок — 64 г/л, мочевины — 8,5 ммоль/л, креатинин — 114,2 мкмоль/л. Коагулограмма: АЧТВ — 32,1 сек., МНО — 1,0, ПТИ — 102,8%. Концентрация такролимуса — 6,1 нг/мл, контрольный анализ через 7 дней — 9,6 нг/мл. IgM к капсидному антигену вируса Эпштейн-Барр (ВЭБ) выявлены. МРТ ОБП с болюсным усилением: Состояние после ТП. Трансплантат печени расположен обычно, контуры чёткие, ровные, размеры: краниокаудальный 177 мм. Структура паренхимы печени однородная. Воротная вена до анастомоза диаметром 16 мм, на уровне анастомоза — 14 мм и после анастомоза — 16 мм. Селезёночная артерия диаметром 10 мм, верхнебрыжеечная вена 13 мм. Печёночная артерия средним диаметром 6 мм на всём протяжении. Внутривнутрипечёночные желчные протоки и холедох не расширены. К воротам печени подведена двенадцатиперстная кишка, в области холедоходуоденального анастомоза без видимых патологических изменений. Поставлен следующий диагноз «Дисфункция трансплантата печени». Состояние после ортотопической ТП от трупного донора по поводу цирроза печени в исходе ПСХ высокой степени активности, стероидозависимого, F4 по шкале Metavir, MELD 19. Осложнения: хроническая инфекция ВЭБ, реактивация. Синдром холестаза высокой степени активности, рецидивирующий холангит. Проведённое лечение: такролимус 9 мг внутрь, метилпреднизолон 4 мг внутрь, валганцикловир 900 мг внутрь,

УДХК 250 мг по 2 капсулы внутрь 3 р./день, микросферируемые ферменты 25000 ЕД внутрь 3 р./день, ацетилсалициловая кислота 100 мг внутрь, 5-аминосалициловая кислота (сульфасалазин) 500 мг внутрь 3 р./день, метронидазол 100,0 в/в капельно, ципрофлоксацин 100,0 в/в капельно. Выписан с улучшением, даны рекомендации.

В феврале 2020 г. повторно госпитализирован в ГЭО ГБУ РО РОКБ с жалобами на кашицеобразный стул, дискомфорт в правом и левом подреберье, подъём температуры до субфебрильных цифр. ОАК: Нб — 128 г/л, эритроциты — $4,05 \cdot 10^{12}$, лейкоциты — $10,5 \cdot 10^9$, тромбоциты — $235 \cdot 10^9$. БАК: общий билирубин — 18,5 мкмоль/л, прямой билирубин — 3,9 мкмоль/л, АЛТ — 95 ед./л, АСТ — 42 ед./л, общий белок — 64 г/л, мочевины — 10,7 ммоль/л, креатинин — 131,5 мкмоль/л, ГГТ — 421 ед./л, ЩФ — 73 ед./л. Коагулограмма: АЧТВ — 27,8 сек., МНО — 0,9, ПТИ — 114%. Концентрация такролимуса — 6,6 ед./мл. МРТ ОБП: расширение внутрипечёчных ЖП, в месте анастомоза холедох неравномерно сужен до 2 мм. В ходе лечения произошло уменьшение симптоматики, снижение уровней печёчных ферментов (АЛТ 23 ед./л, АСТ 16 ед./л, ГГТ 146 ед./л, ЩФ 33 ед./л). Поставлен диагноз: стриктура терминального отдела холедоха, рецидивирующий холангит. Пациент переведён в хирургическое отделение, где выполнено ЭРХПГ: внутрипечёчные протоки до 7 мм, гомогенны. Холедох 8–9 мм, извит, на границе средней и дистальной трети конически сужен до 1,5 мм на протяжении 5 мм; на границе общего печёчного протока и средней трети конически сужен до 1,5 мм на протяжении 5 мм. Произведена эндоскопическая ретроградная папиллосфинктеротомия, баллонная дилатация холедоха. На контрольном МРТ ОБП от 11.06.2020 г.: расширение внутрипечёчных желчных протоков до 4–5 мм, в просвете общего печёчного протока дефекты наполнения (воздух?), холедох диаметром до 8 мм, в месте анастомоза холедох неравномерно сужен до 2 мм.

В марте 2021 г. госпитализирован в отделение эндовидеохирургии РОКБ в связи ухудшением состояния после перенесённой коронавирусной инфекции. Биохимический анализ крови: общий билирубин — 106,7 мкмоль/л, прямой билирубин — 60,8 мкмоль/л, АЛТ — 137 ед./л, АСТ — 187 ед./л, ГГТ — 256 ед./л, ЩФ — 170 ед./л. ЭРХПГ: на границе средней и верхней трети холедоха определяется непротивящееся сужение до 2 мм, выполнено баллонное бужирование стеноза, на контрольной холангиограмме сужения нет. Контрольный биохимический анализ крови: общий билирубин — 13,9 мкмоль/л, прямой билирубин — 3,9 мкмоль/л, АЛТ — 23 ед./л, АСТ — 12 ед./л, ГГТ — 87 ед./л, ЩФ — 72 ед./л.

МРТ ОБП от 11.10.2021 г.: признаки желчной гипертензии, блок на уровне ворот печени и нижней трети холедоха, признаки кисты правой доли трансплантата. МР ХГ от 12.09.2022 г.: неравномерное расширение внутрипечёчных ЖП, больше в левой доле (до 6,8 мм), долевые протоки диаметром 3 мм, общий печёчный проток диаметром до 4 мм, холедох диаметром до 5,3 мм, в нижней трети холедох неравномерно сужен до 2 мм, МР-сигналы от просвета неравномерные. Стенки общего печёчного протока и холедоха утолщены, внутренний контур неравномерный. Антитела к печени от 21.10.2022 г.: ANA, AMA 2, AT к gp 210, sp 100, SLA/LP, LKM-1, LC-1 не обнаружены.

04.05.2023 г. выполнена биопсия печени, получено заключение: в доставленных трепан-биоптатах печени отмечаются 8 портальных трактов, 3 из них с фиброзом F1 и лимфоцитарной инфильтрацией с формированием крупных скоплений, плазматические клетки и сегментоядерные лейкоциты отсутствуют, желчных протоков в триадах по 3–5, мелкие, часть с облитерированным просветом, остальные 5 портальных трактов относительно сохранены, с умеренным отёком и очаговой лимфоцитарной инфильтрацией. Гепатоциты с выраженной зернистой дистрофией, а также внутриклеточным холестазом, центральные

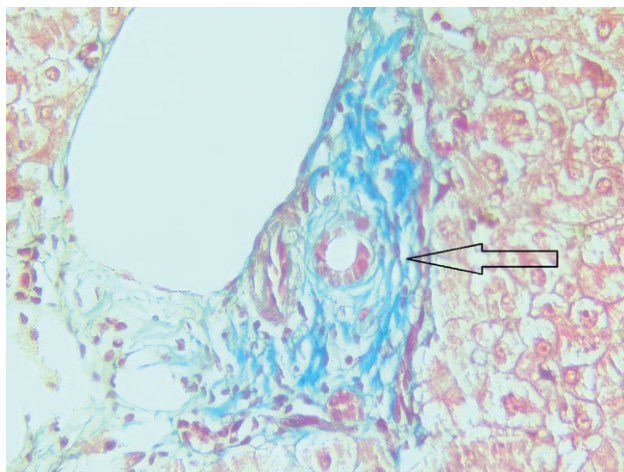


Рисунок 4. Биоптат трансплантата печени, окраска по Массону, мелкий желчный проток с перидуктальным фиброзом (увеличение $\times 400$)

Figure 4. Liver transplant biopsy, Masson staining, small bile duct with periductal fibrosis ($\times 400$ magnification)

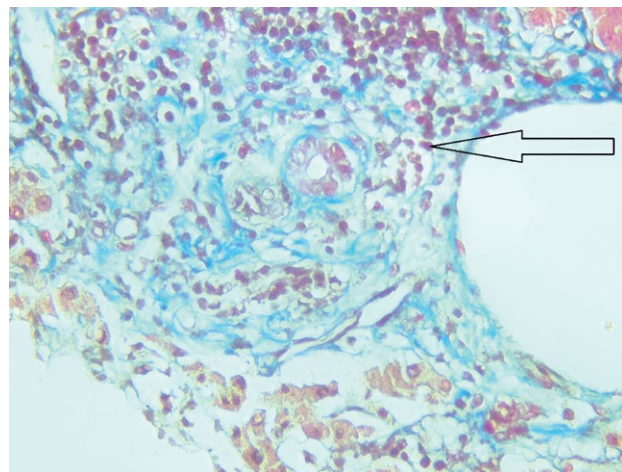


Рисунок 5. Биоптат трансплантата печени, окраска по Массону, портальный тракт с лимфоидной инфильтрацией и перидуктальным фиброзом (увеличение $\times 400$)

Figure 5. Liver transplant biopsy, Masson staining, portal tract with lymphoid infiltration and periductal fibrosis ($\times 400$ magnification)



Рисунок 6. Магниторезонансная холангиография от 11.09.2023 г.

Figure 6. Magnetic resonance cholangiography from 09/11/2023

вены с отёком стенки, в окружающей паренхиме некробитические изменения гепатоцитов зоны 3, синусоиды отёчны с редкими лимфоидными элементами и эритроцитами. Заключение: признаков клеточного и гуморального отторжения не выявлено 0R, AMR0. Морфологическая картина более характерна для рецидива склерозирующего холангита в трансплантате, также выявлены признаки умеренной ишемии трансплантата. (рис. 4, 5).

СКТ ОБП с в/в контрастированием от 03.08.2023 г.: внутрипечёночные желчные протоки справа не расширены (до 2 мм), левой доли долевой и сегментарные протоки диаметром до 3–4 мм, общий печёночный проток диаметром до 4 мм, холедох диаметром до 7 мм. На уровне большого дуоденального сосочка дивертикул размерами 8,5*12,5*18 мм, в просвете жидкое содержимое и воздух с горизонтальным уровнем.

МР ХГ от 11.09.2023 г.: расширение внутрипечёночных ЖП до 6 мм, правый долевой проток — 4,4 мм, левый долевой проток — 3,8 мм, общий печёночный проток диаметром до 6 мм, холедох определяется на всём протяжении неравномерным диаметром до 3–5 мм, внутренний контур неравномерный в области анастомоза (рис.6).

ФКС от 30.11.2023г.: баугиниева заслонка губовидной формы, смыкается плотно. Просвет кишки обычной формы. Стенки кишки эластичные. Тонус сегментарно

снижен. Перистальтика вялая. Складки выражены соответственно отделам кишки. Слизистая очагово гиперемирована, чистая, сосудистый рисунок обычный. Язв, новообразований не выявлено. Заключение: хронический катаральный колит.

Выявлены антитела к HLA: A*11,25,26,43,66; B*15, DQA1*01; DQB1*05,06.

Иммуноглобулины: иммуноглобулин G — 21,3 г/л, иммуноглобулин M — 2,4 г/л, иммуноглобулин A — 1,1 г/л.

По результатам дообследования поставлен диагноз «Рецидив первичного склерозирующего холангита в трансплантате (*de novo*)», пациент внесён в лист ожидания ретрансплантации печени. В настоящее время пациент принимает следующую терапию: такролимус — 2,5 мг в сутки, метилпреднизолон — 8 мг в сутки, УДХК — 500 мг 3 р/день, ацетилсалициловая кислота — 100 мг в сутки, 5-аминосалициловая кислота (сульфасалазин) — 500 мг 2 р./день, рабепразол — 20 мг, микросферируемые ферменты — 25000 ЕД 3 р./сутки.

Заключение

Рецидив ПСХ в трансплантате (*de novo*) остаётся актуальной проблемой трансплантологии и зачастую приводит к потере трансплантированного органа. Отсутствие доказанных способов профилактики данного состояния требует постоянного лабораторного и инструментального мониторинга пациентов с ПСХ после выполнения ОТП. При выявлении данного вида поражения трансплантата усугубляет ситуацию прогрессивное течение заболевания, зачастую неэффективность проводимой консервативной терапии, необходимость хирургического вмешательства у пациентов, находящихся на иммуносупрессивной терапии. Между тем частота ассоциации ПСХ с ВЗК, в частности с ЯК, заставляет проявлять бдительность врачей, наблюдающих за пациентами для возможной профилактики хирургических осложнений, характерных для данной группы заболеваний. ЦМВ инфекция — ещё один фактор риска развития рецидива ПСХ в трансплантате печени, которой обязательно своевременно выявлять и профилактировать. В предоставленном клиническом случае у пациента Г. можно отметить факторы, предрасполагающие к развитию рецидива ПСХ в трансплантате печени: мужской пол и средний возраст, сочетанное течение ПСХ с язвенным колитом, ЦМВ инфекция в раннем послеоперационном периоде. Несмотря на все возможные попытки предотвратить развитие данного состояния (иммуносупрессивную терапию, постоянный приём препаратов УДХК, контроль течения язвенного колита, лечение ЦМВ в короткие сроки) и постоянное диспансерное наблюдение произошел возврат ПСХ, отмечается прогрессирование заболевания, требующее ретрансплантацию печени, в связи с чем пациент поставлен в ЛО ТП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Винницкая Е.В., Абдулхаков С.Р., Абдурахманов Д.Т., Алиханов Р.Б., Бакулин И.Г., и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения первичного склерозирующего холангита (по материалам Российского Консенсуса по диагностике и лечению первичного склерозирующего

холангита. Москва, 2018 г.). *Терапевтический архив*. 2019;91(2):9-15.

Vinnitskaya E.V., Abdulkhakov S.R., Abdurakhmanov D.T., Alikhanov R.B., Bakulin I.G., et al. Important problems in the diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis

- (based on the Russian consensus on diagnosis and treatment autoimmune hepatitis. Moscow, 2018). *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(2):9-15. (In Russ.)
<https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000075>
2. Байкова О.А., Николаева Н.Н., Грищенко Е.Г., Николаева Л.В., Саламатова М.М., Макаркин А.А. Клинический случай сочетанного течения первичного склерозирующего холангита и болезни Крона. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2020;22(4):13-21. Baykova O.A., Nikolaeva N.N., Grishchenko E.G., Nikolaeva L.V., Salamatova M.M., Makarkin A.A. A case of combining primary sclerosing cholangitis and Crohn's disease. *Medical & pharmaceutical journal "Pulse"*. 2020;22(4):13-21. (In Russ.)
<https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-4-13-21>
 3. Никитин А.А., Волюнец Г.В. Склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника: что первично? *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(1):39-46. Nikitin A.V., Volynets G.V. Sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: which comes first? *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2021;66(1):39-46. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-39-46>
 4. Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Олисов О.Д., Новрузбеков М.С. Возврат аутоиммунных болезней после трансплантации печени. *Трансплантология*. 2022;14(4):421-431. Syutkin V.E., Salienko A.A., Olisov O.D., Novruzbekov M.S. Relapse of autoimmune diseases after liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(4):421-431. (In Russ.)
<https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-421-431>
 5. Хатьков И.Е., Аванесян Р.Г., Ахаладзе Г.Г., Бебурешвили А.Г., Буланов А.Ю., и др. Диагностические и терапевтические аспекты лечения больных с синдромом механической желтухи: по следам Российского консенсуса. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):138-144. Khatkov I.E., Avanesyan R.G., Akhaladze G.G., Beburishvili A.G., Bulanov A.Y., et al. Diagnostic and conservative treatment nuances in patients with obstructive jaundice: in the wake of Russian consensus. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(2):138-144.
<https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200619>
 6. Khoshpouri P, Habibabadi RR, Hazhirkarzar B, Ameli S, Ghadimi M, et al. Imaging Features of Primary Sclerosing Cholangitis: From Diagnosis to Liver Transplant Follow-up. *Radiographics*. 2019;39(7):1938-1964.
<https://doi.org/10.1148/rg.2019180213>
 7. Подставкина И.С., Мордасова В.И., Коротких Н.Н., Трунова П.А., Тимченко И.В. и др. Влияние трансплантации печени на течение язвенного колита у пациентов с первичным склерозирующим холангитом - язвенным колитом на клинических примерах. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2023;(2):26-36. Podstavkina I.S., Mordasova V.I., Korotkikh N.N., Trunova P.A., Timchenko I.V., et al. The effect of liver transplantation on the course of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis - ulcerative colitis on clinical examples. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2023;(2):26-36.
https://doi.org/10.46393/27132129_2023_2_26
 8. Никитин А.В., Хавкин А.И., Скворцова Т.А., Волюнец Г.В., Атамеева А.О. Сочетание язвенного колита с циррозом печени в исходе первичного склерозирующего холангита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(5):104-107. Nikitin A.V., Khavkin A.I., Skvortsova T.A., Volynets G.V., Atameeva A.O. Combination of ulcerative colitis with cirrhosis of the liver in the outcome of primary sclerosing cholangitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(5):104-107. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-177-5-104-107>
 9. Цыркунов В.М., Прокопчик Н.И., Андреев В.П. Аутоиммунные холестатические поражения желчных протоков. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2021;5(2):99-100. Tsykunov V.M., Prokopchik N.I., Andreev V.P. Autoimmune cholestatic lesions of biliary ducts. *Hepatology and Gastroenterology*. 2021;5(2):99-100. (In Russ.)
<https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-2-99-100>
 10. Chen C, Ke R, Yang F, Cai Q, Liu J, et al. Risk factors for recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(20):e20205.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020205>
 11. Gumm A, Perez-Atayde A, Wehrman A. Posttransplant considerations in autoimmune liver disease: Recurrence of disease and de novo. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2022;20(4):130-135.
<https://doi.org/10.1002/cld.1239>
 12. Райхельсон К.Л., Пазенко Е.В., Марченко Н.В. Первичный склерозирующий холангит: обзор рекомендаций по диагностике и лечению заболевания. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):121-130. Raikhelson K.L., Pazenko E.V., Marchenko N.V. Primary sclerosing cholangitis: review of recommendations for diagnosis and treatment of disease. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):121-130.
https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.8.121-130
 13. Полунина Т.Е. Холестаз: алгоритмы диагностики и лечения. *Академия медицины и спорта*. 2021;2(4):28-36. Polunina T.E. Cholestasis: algorithms for diagnosis and treatment. *Academy of medicine and sports*. 2021;2(4):28-36. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15829/2712-7567-2021-43>
 14. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):80-87. Khatkov I.E., Maev I.V., Bordin D.S., Kucheryavyy Y.A., Abdulkhakov S.R., et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Enzyme replacement therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(8):80-87.
<https://doi.org/10.17116/terarkh201789880-87>
 15. Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Сушков А.И., Восканян Ю.В., Веселкова А.Ю. Патология трансплантата печени в отдаленном посттрансплантационном периоде. *Трансплантология*. 2023;15(3):359-375. Voskanyan S.E., Syutkin V.E., Sushkov A.I., Voskanyan Yu.V., Veselkova A.Yu. Liver allograft pathology in the late post-transplant period. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(3):359-375.
<https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-359-375>
 16. Коробка В.Л., Пасечников В.Д., Коробка Р.В., Пак Е.С., Шаповалов А.М. Использование эндоскопического лигирования варикозных узлов в комбинации с неселективными β-блокаторами, или самостоятельно, в профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(3):42-50. Korobka V.L., Pasetchnikov V.D., Korobka R.V., Pak E.S., Shapovalov A.M. Use of endoscopic band ligation alone and in combination with nonselective beta blockers for prevention of variceal bleeding in ascites patients on the liver transplant waiting list. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022;24(3):42-50.
<https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-42-50>

17. Коробка В.Л., Пак Е.С., Шаповалов А.М., Кострыкин М.Ю., Ткачев А.В. Оценка четырехлетнего ведения листа ожидания трансплантации печени Ростовской области: перспективы снижения смертности в листе. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(3):32-39. Korobka V.L., Pak E.S., Shapovalov A.M., Kostyrykin M.U., Tkachev A.V. Analysis of four-year management of the waiting list for liver transplantation in Rostov region: prospects for reducing mortality of candidates listed for liver transplantation. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(3):32-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3-32-39>
18. Visseren T, Erler N.S., Heimbach J.K., Eaton J.E., Selzner N, et al. Inflammatory conditions play a role in recurrence of PSC after liver transplantation: An international multicentre study. *JHEP Rep*. 2022;4(12):100599. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100599>
19. Steenstraten IC, Sebib Korkmaz K, Trivedi PJ, Inderson A, van Hoek B, et al. Systematic review with meta-analysis: risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(6):636-643. <https://doi.org/10.1111/apt.15148>
20. Bajer L, Slavcev A, Macinga P, Sticova E, Brezina J, et al. Risk of recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation is associated with de novo inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(43):4939-4949. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4939>
21. Visseren T, Erler NS, Polak WG, Adam R, Karam V, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation – analysing the European Liver Transplant Registry and beyond. *Transpl Int*. 2021;34(8):1455-1467. <https://doi.org/10.1111/tri.13925>

Информация об авторах

Пак Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии, Ростовский государственный медицинский университет; заведующая гастроэнтерологическим отделением Центра хирургии и координации донорства (областного) Ростовской областной клинической больницы, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9552-2666>; katya_pack-k@mail.ru.

Петрова Татьяна Максимовна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Центра хирургии и координации донорства (областного) Ростовской областной клинической больницы, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0008-9296-892X>; for_tatiana_petrova@bk.ru.

Коробка Роман Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии, Ростовский государственный медицинский университет, директор Центра хирургии и координации донорства (областного) Ростовской областной клинической больницы, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4489-4232>; roman_korobka@icloud.com.

Ушаков Артём Андреевич, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Центра хирургии и координации донорства (областного) Ростовской областной клинической больницы, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0007-8905-5065>; artyomuska@gmail.com.

Кацьяев Владимир Юрьевич, врач-патологоанатом, заведующий лабораторией иммуногистохимии, Патолого-анатомическое бюро, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5955-1099>; kvu.08@mail.ru.

Кучеренко Ольга Борисовна, ассистент кафедры лучевой диагностики, Ростовский государственный медицинский университет, заведующая рентгенодиагностическим отделением Ростовской областной клинической больницы, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0009-9837-2809>; kucherenkool@yandex.ru.

Бухтин Олег Владимирович, ординатор кафедры внутренних болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0000-2686-9650>; buhtin.oleg@yandex.ru.

Information about the authors

Ekaterina S. Pak, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Reconstructive, Cardiovascular, Thoracic, Maxillofacial Surgery and Organ Transplantation, Rostov State Medical University, Head of the Gastroenterology Department, of the Regional Center of Surgery and Donor Coordination, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9552-2666>; katya_pack-k@mail.ru.

Tatyana M. Petrova, gastroenterologist of the Gastroenterology Department, of the Regional Center of Surgery and Donor Coordination, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-9296-892X>; for_tatiana_petrova@bk.ru.

Roman V. Korobka, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Reconstructive, Cardiovascular, Thoracic, Maxillofacial Surgery and Organ Transplantation, Rostov State Medical University, Director of the Regional Center of Surgery and Donor Coordination, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4489-4232>; roman_korobka@icloud.com.

Artyom A. Ushakov, gastroenterologist of the Gastroenterology Department, of the Regional Center of Surgery and Donor Coordination, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-8905-5065>; artyomuska@gmail.com.

Vladimir Yu. Katsiyayev, pathologist, Head of laboratory of Immunohistochemistry, Rostov Regional Pathological and Anatomical Bureau, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5955-1099>; kvu.08@mail.ru.

Olga B. Kucherenko, assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Rostov State Medical University, head of the X-ray diagnostic department of the Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9837-2809>; kucherenkool@yandex.ru.

Oleg V. Bukhtin, Resident of the Department of Internal Diseases No. 1 of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-2686-9650>; buhtin.oleg@yandex.ru.

Вклад авторов

Е.С. Пак — разработка дизайна исследования;
Т.М. Петрова — получение и анализ данных;
Р.В. Коробка — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных;
А.А. Ушаков — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи
В.Ю. Кацияев, О.Б. Кучеренко — получение и анализ данных;
О.В. Бухтин — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contribution

E.S. Pak — research design development;
T.M. Petrova — obtaining and analysis of the data;
R.V. Korobka — research design development, obtaining and analysis of the data;
A.A. Ushakov — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.
V.Yu. Katsiyaev, O.B. Kucherenko — obtaining and analysis of the data;
O.V. Bukhtin — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 05.03.2024
Доработана после рецензирования / *Revised*: 20.05.2024
Принята к публикации / *Accepted*: 13.06.2024