

Возврат аутоиммунных болезней после трансплантации печени

В.Е. Сюткин[✉], А.А. Салиенко, О.Д. Олисов, М.С. Новрузбеков

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

[✉]Автор, ответственный за переписку: Владимир Евгеньевич Сюткин, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, SyutkinVE@sklif.mos.ru

Аннотация

Актуальность. Возврат аутоиммунных болезней печени может привести к снижению выживаемости реципиентов и трансплантатов.

Цель. Изучить частоту и влияние на выживаемость трансплантатов рецидивов аутоиммунных болезней печени; влияние поддерживающей иммуносупрессии на возврат аутоиммунных болезней в трансплантате печени.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы исходы трансплантаций у 111 реципиентов: 21 реципиент, оперированный по поводу аутоиммунного гепатита, 50 реципиентов, оперированных по поводу первичного билиарного цирроза и 40 реципиентов, оперированных по поводу первичного склерозирующего холангита.

Результаты. После трансплантации печени возврат аутоиммунного гепатита наблюдается у 5% пациентов; первичного билиарного цирроза – у 10% и первичного склерозирующего холангита – у 17%. Среди пациентов с рецидивом аутоиммунных болезней мужчины составляли 54%, в то время как в подгруппе пациентов без рецидива – только 31% ($p=0,004$). Длительность наблюдения за реципиентами с рецидивом (64,5 (42,8;82,0) месяца) была сопоставима с длительностью наблюдения за реципиентами без рецидива (46,5 (17,9;103,5) месяца, $p=0,54$). Десятилетняя выживаемость трансплантатов была значительно ниже в группе реципиентов с возвратом аутоиммунных болезней по сравнению с реципиентами без рецидива ($p<0,0001$).

Выводы. Возврат аутоиммунных болезней приводит к снижению выживаемости трансплантатов. Влияния компонентов иммуносупрессии на риск развития рецидива аутоиммунных болезней в трансплантате не установлено.

Ключевые слова: трансплантация печени, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, возврат болезней печени

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Олисов О.Д., Новрузбеков М.С. Возврат аутоиммунных болезней после трансплантации печени. *Трансплантология*. 2022;14(4):421–431. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-421-431>

Relapse of autoimmune diseases after liver transplantation

V.E. Syutkin[✉], A.A. Salienko, O.D. Olisov, M.S. Novruzbekov

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia

[✉]Corresponding author: Vladimir E. Syutkin, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, SyutkinVE@sklif.mos.ru

Abstract

Background. The recurrence of autoimmune liver diseases can lead to reduced survival of recipients and grafts.

Aim. To study the incidence and impact of the recurrence of autoimmune liver diseases on graft survival; the effect of maintenance immunosuppression on the recurrence of autoimmune diseases in liver transplant recipients

Material and methods. Transplantation outcomes in 111 recipients (21 recipients operated on for autoimmune hepatitis, 50 recipients operated on for primary biliary cirrhosis, and 40 recipients operated on for primary sclerosing cholangitis) were analyzed retrospectively.

Results. The recurrence of autoimmune hepatitis is observed in 5%, the recurrence of primary biliary cirrhosis is in 10%, and the recurrence of primary sclerosing cholangitis is in 17% of cases. Among patients with recurrence of autoimmune diseases, men accounted for 54%, while for only 31% in the subgroup of patients without relapse ($p=0.004$). The follow-up for recipients with relapse (64.5 (42.8;82.0) months) was comparable to the follow-up for recipients without relapse (46.5 (17.9;103.5) months, $p=0.54$). A ten-year graft survival was significantly higher in the group of recipients with recurrent autoimmune diseases compared with recipients without autoimmune diseases recurrence ($p<0.0001$).

Conclusions. The recurrence of autoimmune diseases leads to a decrease in graft survival. The effect of immunosuppression components on the risk of recurrence of autoimmune diseases in the graft has not been established.

Keywords: liver transplantation, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cholangitis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, recurrence of liver diseases

CONFLICT OF INTERESTS FINANCING

Authors declare no conflict of interest

The study was performed without external funding

For citation: Syutkin VE, Salienko AA, Olisov OD, Novruzbekov MS. 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>

АГМА – антигладкомышечные антитела
АЗА – азатиоприн
АЗП – аутоиммунные заболевания печени
АИГ – аутоиммунный гепатит
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АМА – антимитохондриальные антитела
АНА – антинуклеарные антитела
Анти-LKM – антитела к печеночно-почечным микросомальным антигенам
ГКС – глюкокортикостероиды
ДИ – доверительный интервал
ДТ – дисфункция трансплантата
ИК – ингибиторы кальциневрина
МФК – микофеноловая кислота
ОШ – отношение шансов

ПА – печеночная артерия
ПБХ – первичный билиарный холангит
ПБЦ – первичный билиарный цирроз
ПЗ – преднизолон
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
ПТЛЗ – посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание
ре-ТП – ретрансплантация печени
ТАК – такролимус
ТП – трансплантация печени
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
ЦИК – циклоспорин
ЦТ – цирроз трансплантата
ЭВЕ – эверолимус

Введение

Трансплантация печени (ТП) является единственным радикальным методом лечения терминальной стадии заболеваний печени, вызванных аутоиммунным гепатитом (АИГ), первичным билиарным холангитом (ПБХ), ранее называвшимся первичным билиарным циррозом (ПБЦ) и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Эти заболевания относят к аутоиммунным

заболеваниям печени (АЗП), хотя аутоиммунитет полностью не объясняет патогенез этих заболеваний. Аутоиммунный гепатит является классическим аутоиммунным заболеванием со значительным преобладанием женщин по отношению к мужчинам (7:1). Он характеризуется гипергаммаглобулинемией, почти неизменно присутствием аутоантител в крови, другими сопутствующими аутоиммунными заболеваниями и хорошими клиническим, серологическим и гистологическим

ответами на противовоспалительные препараты, такие как кортикостероиды и азатиоприн. Другое заболевание – ПБХ/ПБЦ – имеет некоторые признаки аутоиммунных болезней, включая реактивность в отношении специфических митохондриальных аутоантигенов (домен E2 пируватдегидрогеназного комплекса, PDC-E2), присутствие антимитохондриальных антител (АМА) у более чем 90% пациентов, преобладанием женщин (10:1) и часто сочетается с другими аутоиммунными болезнями. Несмотря на это, ПБХ не реагирует на какие-либо противовоспалительные и иммуносупрессивные препараты. Наконец, ПСХ из трех упомянутых заболеваний печени является наименее типичным аутоиммунным заболеванием. Это заболевание характеризуется преобладанием мужчин по отношению к женщинам (2:1), отсутствием специфических для заболевания аутоантител и полным отсутствием ответа на противовоспалительные и иммуносупрессивные препараты. У пациентов ПСХ иногда выявляются неспецифические перинуклеарные антитела к цитоплазме нейтрофилов (pANCA) и у 80% пациентов прослеживается ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника. Кроме того, в полногеномных исследованиях связей (GWAS) была продемонстрирована чрезмерная экспрессия генов, участвующих во врожденных и приобретенных иммунных реакциях.

В то же время аутоиммунные болезни печени являются одними из наиболее перспективных показаний к ТП. Исходы после ТП, проведенной по поводу аутоиммунных заболеваний, удовлетворительные. Выживаемость реципиентов через 1 год и 5 лет составляет около 90% и 70% соответственно [1]. Возврат АЗП, по сообщениям различных исследовательских коллективов, составляет от 10% до 50% пациентов с АИГ, ПБХ и ПСХ [2]. Такой значительный разброс в показателях частоты возврата АЗП может быть связан с различиями в практике проведения протокольных биопсий печени в центрах трансплантации. Возврат АЗП может отрицательно повлиять на выживаемость трансплантатов и реципиентов.

Проспективные исследования, в которых изучались бы факторы, которые могут влиять на возврат АЗП, отсутствуют из-за небольшого числа пациентов в каждом центре и различных режимов иммуносупрессии, используемых в разных учреждениях. Кроме того, подобные исследования заведомо могут носить только наблюдательный, а не интервенционный характер.

За последние два десятилетия факторы риска возврата аутоиммунных болезней трансплантата были изучены в многочисленных одноцентровых и нескольких многоцентровых ретроспективных исследованиях. Существует большая вариабельность сообщаемых факторов риска в разного рода исследованиях, что объясняется различиями в популяциях пациентов, размерах выборки, изучаемых факторах и статистических методах.

Цель. Изучить частоту и влияние на выживаемость трансплантатов рецидивов АЗП, а также влияние режимов поддерживающей иммуносупрессивной терапии на возврат аутоиммунных болезней в трансплантате печени.

Материал и методы

С сентября 2000 по июль 2021 г. в отделении трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского было выполнено 136 ТП от посмертного донора по поводу терминальных стадий АЗП. Мы ретроспективно проанализировали исходы трансплантаций у 111 реципиентов. Из анализа были исключены 14 реципиентов, умерших в раннем посттрансплантационном периоде; 4 реципиента, прекративших наблюдение в отделении трансплантации печени; 6 реципиентов, наблюдающихся на момент анализа менее 6 месяцев; а также реципиент, у которого в процессе наблюдения была изменена иммуносупрессивная терапия. В итоговый анализ были включены 21 реципиент, оперированный по поводу АИГ, 50 реципиентов, оперированных по поводу ПБХ/ПБЦ, и 40 реципиентов, оперированных по поводу ПСХ.

Статистическую обработку цифровых величин производили с использованием программы *Statistica 8.0*. При сравнении частот применяли двусторонний точный критерий Фишера. Для сравнения двух групп по количественным признакам – критерий Манна–Уитни. Результаты представлены как медиана и интерквартильный разброс. Анализ выживаемости проводили по методу множительных оценок Каплана–Мейера. Сравнение групп – на основании теста log-rank. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при условии вероятности ошибки менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

Возврат АЗП в трансплантате наблюдался у 13 из 111 реципиентов (11,7%): у 1 (4,7%) – АИГ; у

5 (10%) – ПБХ; и у 7 реципиентов (17,5%) – ПСХ. Диагноз возврата АИГ и ПБХ/ПБЦ у всех пациентов верифицирован гистологически. Возврат ПСХ у всех реципиентов верифицирован холангиографически, у 4 из них была проведена также гистологическая верификация.

При анализе всей группы реципиентов обнаружено, что возврат АЗП чаще происходил у мужчин, чем у женщин. Среди пациентов с рецидивом АЗП мужчины составляли 54%, в то время как в подгруппе пациентов без рецидива АЗП – только 23% ($p < 0,05$). Кроме того, риск развития рецидива АЗП был выше у реципиентов, получавших циклоспорин, чем такролимус (29% против 7%, $p = 0,007$). Связь между циклоспорином и риском развития возврата АЗП подтверждена в группе пациентов с ПБХ, но не с ПСХ.

Связь других компонентов иммуносупрессивной терапии и их сочетания с риском возврата АЗП в трансплантате нами не установлена (табл. 1).

Клинические показатели реципиентов печени с возвратом АЗП приведены в табл. 2.

Длительность наблюдения за реципиентами с рецидивом АЗП (64,5 (42,8;82,0) месяца) была сопоставима с длительностью наблюдения за реципиентами без рецидива (46,5 (17,9;103,5) месяца, $p = 0,54$).

Десятилетняя выживаемость трансплантатов была значительно ниже в группе реципиентов с возвратом АЗП по сравнению с реципиентами без рецидива АЗП после ТП ($p < 0,0001$) (рисунок).

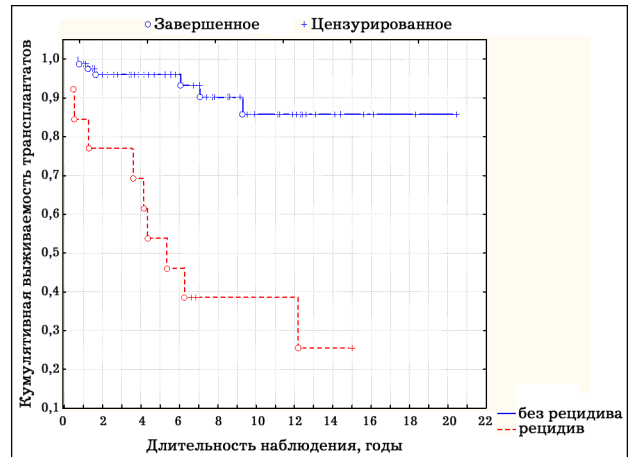


Рисунок. Выживаемость трансплантатов реципиентов печени, оперированных по поводу аутоиммунного заболевания печени в зависимости от возврата аутоиммунного заболевания печени ($p < 0,0001$)

Figure. Graft survival in liver transplant recipients operated on for autoimmune liver disease as a function of the autoimmune liver disease recurrence ($p < 0.0001$)

Обсуждение

Для распознавания возврата АЗП в трансплантированной печени необходима гистологическая или холангиографическая (для ПСХ) верификация диагноза. В основе прогрессирования возвратных ПБХ и ПСХ лежит утрата мелких желчных протоков – дуктопении. К сожалению, этот признак не патогномичен и может встречаться при целом ряде других болезней трансплантата от ишемической холангиопатии до

Таблица 1. Частота рецидивов аутоиммунных болезней у реципиентов печени в зависимости от пола и характера поддерживающей иммуносупрессии

Table 1. The incidence of the recurrence of autoimmune diseases in liver transplant recipients with regard to gender and the maintenance immunosuppression scheme

Группа		Пол (М/Ж)	ИК (ТАК/ЦИК)	ЭВЕ	МФК	ГКС	АЗА	ИК+ МФК или ИК+ ГКС	ИК+ МФК+ ГКС
Все (n=111)	Рецидив (n=13)	7/6‡	6/7‡	1 (7,6%)	3 (23%)	7 (54%)	2 (15%)	6 (46%)	3 (23%)
	Без рецидива (n=98)	23/75‡	81/17‡	13 (13%)	42 (43%)	59 (60%)	9 (9%)	44 (45%)	32 (33%)
АИГ (n=21)	Рецидив (n=1)	0/1	0/1	0	0	0	0	0	0
	Без рецидива (n=20)	1/19	16/4	2 (10%)	7 (35%)	15 (75%)	0	12 (60%)	5 (25%)
ПБХ/ПБЦ (n=50)	Рецидив (n=5)	1/4	1/4‡	0	2 (40%)	1 (20%)	0	3 (60%)	0
	Без рецидива (n=45)	1/44	34/11‡	6 (13%)	22 (49%)	21 (47%)	3 (7%)	21 (47%)	12 (27%)
ПСХ (n=40)	Рецидив (n=7)	6/1	5/2	1 (14%)	1 (14%)	6 (86%)	2 (29%)	3 (43%)	3 (43%)
	Без рецидива (n=33)	21/12	31/2	5 (15%)	13 (39%)	23 (70%)	6 (18%)	11 (33%)	15 (45%)

Примечания: ‡ $p < 0,05$, ИК – ингибитор кальциневрина, ТАК – такролимус, ЦИК – циклоспорин, МФК – микрофеноловая кислота, ПЗ – преднизолон, ЭВЕ – эверолимус, АЗА – азатиоприн, ГКС – глюкокортикостероиды

Таблица 2. Характеристика реципиентов печени с возвратом аутоиммунной болезни трансплантата
Table 2. Characteristics of liver transplant recipients with recurrence of autoimmune graft disease

№	ФИО	АЗП	Пол	Возраст на момент ТП	Поддерживающая иммуносупрессия на момент возврата АЗП	Длительность наблюдения, мес.	Исход на момент последнего наблюдения
1	ЛСА	АИГ	ж	22	ЦИК	166	Жив, нет ЦТ
2	ЖЗХ	ПБХ	ж	32	ЦИК	6	Ре-ТП, смерть
3	ММР	ПБХ	м	46	ЦИК/ПЗ	6 до и 62 после ре-ТП	Ре-ТП, жив
4	ДТА	ПБХ	ж	48	ЦИК/МФК	75 до и 91 – после ре-ТП	Ре-ТП, жива
5	ССТ	ПБХ	ж	51	ЦИК/МФК	147	Ре-ТП, смерть
6	КЛВ	ПБХ	ж	64	ТАК	52	ЦТ, смерть
7	БКГ	ПСХ	м	17	ТАК/ПЗ	15	ре-ТП, жив
8	БКГ	ПСХ	м	19	ТАК/ПЗ/АЗА	64	Смерть ПТЛЗ, нет ЦТ
9	ДДН	ПСХ	м	26	ТАК/МФК/ПЗ	79	Жив, нет ЦТ
10	ЖНГ	ПСХ	ж	28	ЦИК	202	ЦТ, жив
11	БСА	ПСХ	м	20	ЦИК/ПЗ/АЗА	42	Нет ЦТ, холангиты, сепсис, смерть
12	ГДА	ПСХ	м	43	ТАК/ПЗ	92	Жив, нет ЦТ
13	ФНА	ПСХ	м	—	ТАК/ЭВЕ/ПЗ	50	Смерть, нет ЦТ

Примечания: ЦТ – цирроз трансплантата, ТАК – такролимус, ЦИК – циклоспорин, МФК – микофеноловая кислота, ПЗ – преднизолон, ЭВЕ – эверолимус, АЗА – азатиоприн; ре-ТП – ретрансплантация печени, ПТЛЗ – посттрансплантационное лимфо-пролиферативное заболевание

хронического отторжения. У реципиентов печени также может наблюдаться сочетание алло-реактивности и рецидивов заболевания. Возврат АИГ, ПБХ и ПСХ может быть ассоциирован с повышенной частотой хронического отторжения, с потерей более 50% желчных протоков из портальных трактов и артериопатией. Это представляет дополнительные сложности для корректной диагностики возврата аутоиммунных заболеваний в трансплантате.

Для распознавания возврата АЗП в трансплантате различными исследовательскими коллективами были предложены критерии диагностики. Наиболее часто применяемые в клинической практике диагностические критерии сведены в табл. 3.

Особую сложность представляет определение сроков возврата АЗП после ТП. Биохимические показатели не надежны, поскольку отклонения функциональных печеночных проб наблюдаются у реципиентов печени в связи с самыми различными причинами, от стеатоза до недостаточности иммуносупрессии, и не могут служить корректным критерием сроков дебюта АЗП. В некото-

ром приближении ответ мог бы быть получен при ежегодном выполнении протокольных биопсий печени или неинвазивной холангиографии (для диагностики ПСХ).

Возврат АИГ после ТП наблюдается у 17–42% пациентов [7, 8]. Аутоантитела в сыворотке крови реципиента обычно длительно сохраняются после ТП. Гистологическая картина АИГ имеет сходство с острым клеточным отторжением; лечение обоих заболеваний подразумевает усиление иммуносупрессии. Мы наблюдали возврат АИГ только у 1 из 21 реципиента, что не позволяет проводить какой-либо статистический анализ в подгруппе. Наша пациентка жива, активность гепатита хорошо контролируется глюкокортико-стероидами. В крупном ретроспективном исследовании сообщается, что возврат АИГ является третьей по частоте причиной потери трансплантата (после рецидива гепатита С и ПСХ) среди всех возвратных болезней печени [9]¹. Более того, возврат АИГ предполагал самый непродолжительный срок до потери трансплантата (медиана 525 суток). Особенно интересно, что рецидив АИГ во втором трансплантате у пациентов, перенес-

¹ В настоящее время в связи с широким применением противовирусных препаратов прямого действия гепатит С перестал быть проблемой, влияющей на прогноз реципиентов

Таблица 3. Критерии диагностики возвратных аутоиммунных болезней у реципиентов печени
Table 3. Criteria for the diagnosis of recurrent autoimmune diseases in liver transplant recipients

	Возвратный ПБХ/ПБЦ [3, 4]	Возвратный АИГ [5]	Возвратный ПСХ [6]
Диагностические критерии			
Причина трансплантации	ПБХ/ПБЦ	АИГ	ПСХ
Гистологические признаки	<ul style="list-style-type: none"> • Лимфоплазмоцитарный инфильтрат в портальном тракте • Лимфоидные скопления • Эпителиоидные гранулемы • Повреждение желчных протоков 	<ul style="list-style-type: none"> • Межучный гепатит • Перивенулярный лимфоплазмоцитарный инфильтрат • Псевдорозетки гепатоцитов 	<ul style="list-style-type: none"> • Фиброзный холангит /фиброоблитерирующие поражения с дуктопенией или без нее • Билиарный фиброз /цирроз
Холангиографические признаки			Стриктуры внутрипеченочных и/или внепеченочных желчных протоков, четкообразная деформация протоков и неравномерность > 90 дней после ТП
Другие признаки	Увеличение IgM AMA-M2	Увеличение АЛТ Увеличение IgG АНА, АГМА, анти-LKM1	
Критерии исключения			
	Другие причины ДТ	Другие причины ДТ	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбоз/стеноз ПА • Хроническое отторжение • стриктуры только в зоне анастомозов • Стриктуры вне анастомозов до 90 дня после ТП • АВО-несовместимость донора и реципиента
Для диагноза необходимо			
		Все критерии	Достаточны гистологические ИЛИ холангиографические критерии и все критерии исключения
Вероятный	все критерии плюс 2 из 4 гистологических критериев		
Определенный	все критерии		

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АНА – антиядерные антитела, анти-LKM – антитела к печеночно-почечным микросомальным антигенам, ДТ – дисфункция трансплантата, ПА – печеночная артерия, АГМА – антигладкомышечные антитела

ших ретрансплантацию, наблюдается в 50–67% случаев [2]. Для уточнения влияния возврата АИГ на выживаемость трансплантатов у реципиентов печени необходимы дальнейшие исследования.

Не установлено, что какой-либо иммуносупрессивный режим лучше подходит для длительного ведения пациентов, перенесших трансплантацию по поводу АИГ. Недавно опубликованный систематический обзор и метаанализ не выявил влияния включения низких доз кортикостероидов в режимы поддерживающей иммуносупрессии на частоту рецидивов АИГ после трансплантации печени (отношение шансов – ОШ 0,27; 95%ДИ – доверительный интервал 0,01–7,25). Продолжение стероидной терапии не предотвращает рецидива после трансплантации [10].

Возврат ПСХ наблюдается у 50% реципиентов печени в течение 5 лет с момента ТП и может привести к потере трансплантата у 25% из них в течение 5 лет. Возврат ПСХ ассоциируется с более чем 4-кратным увеличением риска смерти (ОШ 4,71, 95%ДИ 3,39–6,56) с 1-, 5- и 10-летней выживаемостью трансплантатов 98%, 84% и 56% соответственно по сравнению с 95%, 88% и 72% у пациентов, у которых не развился ПСХ в трансплантате [11].

В 1999 г. специалистами клиники Мэйо были предложены критерии, которые в настоящее время служат золотым стандартом диагностики возврата ПСХ [6] (табл. 3). Возврат ПСХ следует отличать от ишемического повреждения желчных протоков, развившегося как следствие тромбоза или стеноза печеночной артерии. Магнитно-резонансная холангиография и ангиография

позволяют провести осмотр билиарного дерева и сосудов трансплантата. Результаты гистологического исследования ткани печени имеют вспомогательное значение.

Эффективных способов профилактики возврата ПСХ в трансплантированной печени не существует. Польза урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг/день не доказана, но этот препарат широко используется врачами при развитии холестаза у реципиентов печени. Результаты недавно проведенного метаанализа позволяют предполагать, что применение циклоспорина снижает риск развития рецидива ПСХ в трансплантате (ОШ 0,69; 95%ДИ 0,49–0,97), в то время как применение микофенолата мофетила его увеличивает (ОШ 1,46; 95%ДИ 1,00–2,12). Нам не удалось выявить влияния каких-либо иммуносупрессивных препаратов или их сочетаний на риск возврата ПСХ. Примечательно, что у одного из наших пациентов возврат ПСХ наблюдался также в печени, полученной после ретрансплантации. Этот пациент прожил после ретрансплантации печени более 5 лет и умер от ПТЛЗ.

Возврат ПБХ впервые был описан J. Neuberger et al. в 1982 г. [12]. Частота развития возврата ПБХ после ТП составляет от 21 до 37% через 10 лет и примерно 40% – через 15 лет [13].

Для диагностики возвратного ПБХ трансплантата обычно пользуются критериями, предложенными J. Neuberger et al. (2003) (табл. 3). АМА являются плохим маркером рецидива, поскольку корреляция между содержанием АМА в сыворотке и возвратным ПБХ не значима. Несмотря на тенденцию к снижению концентрации после ТП, общий уровень АМА остается повышенным после ТП у большинства пациентов. Напротив, было показано, что при возврате ПБХ содержание общего IgM повышено по сравнению с пациентами без рецидива. Этот лабораторный показатель может использоваться для отбора реципиентов, которым показана диагностическая биопсия печени [3].

Ряд авторов сообщает о случаях потери трансплантата и смерти реципиентов от развития терминального цирроза трансплантата. P. Manousou et al. (2010) сообщают среднее время с момента рецидива ПБХ до декомпенсации – 6,7 года [14]. I.A. Rowe et al. (2008) отметили, что среднее время до потери трансплантата, вызванное рецидивом заболевания, составляет 7,8 года. Тем не менее, авторами не было обнаружено существенной разницы в выживаемости между пациентами с рецидивом и без рецидива [9]. Мы наблюдали возврат

ПБХ у 5 реципиентов, во всех 5 случаях имела место потеря трансплантата.

Поиск связей между режимами иммуносупрессии и частотой развития АЗП выявил единственную статистически значимую ассоциацию: 4 (80%) из 5 наших пациентов с рецидивом ПБХ и только 11 (24%) из 45 реципиентов без рецидива ПБХ в трансплантате получали циклоспорин (табл. 1). Статистическая значимость этих различий сохранялась при увеличении мощности анализа (анализ всех пациентов АЗП как единой группы). Согласно литературным источникам, влияние ИК на риск развития возврата ПБХ не однозначно. В некоторых исследованиях не удалось обнаружить связи между ИК и возвратом ПБХ, другие пришли к выводу, что иммуносупрессия на основе такролимуса связана с повышенным риском возврата ПБХ по сравнению с терапией на основе циклоспорина [15, 16]. По результатам исследований J. Neuberger et al. (2004) медиана срока до возврата ПБХ составила 10,2 года в группе реципиентов печени, получавших циклоспорин и 5,1 года в группе реципиентов, получавших такролимус [17]. Более поздние работы (включая систематический обзор 16 исследований) не смогли подтвердить положительное влияние циклоспорина, равно как и отрицательное влияние такролимуса на риск возврата ПБХ в трансплантате [14, 18].

По результатам метаанализа (2021) у пациентов, перенесших трансплантацию по поводу ПБХ, профилактическое применение УДХК снижало частоту возврата ПБХ (13,3%, ДИ 7,2–19,4%) по сравнению с отсутствием профилактического применения УДХК (33,8%, ДИ 28,7–38,9%) [19]. Положительное влияние УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сутки на исход болезни не имеет достаточной доказательной базы, но безопасность применения этого препарата можно считать обоснованной.

Важным достоинством нашей работы является относительно продолжительный период наблюдения за реципиентами, доходивший в отдельных случаях до 20 и более лет.

Одним из недостатков нашего исследования является отсутствие отдельного выделения подгруппы реципиентов, которым была осуществлена трансплантация по поводу перекрестных синдромов. Как минимум один из рецидивов такого синдрома (АИГ/ПСХ) наблюдался нами после ТП. Данные этого пациента был проанализированы в подгруппе пациентов с ПСХ. Перекрестные синдромы представляют собой АЗП, при которых одновременно наблюдаются признаки АИГ

и ПБЦ или ПСХ. Поскольку перекрестные синдромы встречаются относительно редко, рандомизированные, контролируемые исследования не проводились, а лечение часто носит эмпирический характер и направлено на лечение обоих аутоиммунных болезней. При этом у значительной части пациентов с перекрестными синдромами развивается прогрессирующее заболевание, требующее ТП. После ТП рецидив заболевания манифестирует либо одним, либо обоими исходными проявлениями АИГ и гепатобилиарного заболевания. Более того, у пациентов с перекрестными синдромами сообщают о более раннем возникновении рецидива и более высокой частоте рецидивов по сравнению с пациентами, перенесшими ТП по поводу АИГ, ПБЦ или ПСХ [1].

Выводы

1. Возврат аутоиммунных заболеваний печени в трансплантате, доказанный гистологически или холангиографически, встречается в 5% случаев при аутоиммунном гепатите, в 10% – при первичном билиарном холангите/ первичном билиарном циррозе и в 17% – при первичном склерозирующем холангите.

2. Возврат аутоиммунных заболеваний печени существенно ухудшает прогноз, снижая выживаемость трансплантатов. Влияние ингибиторов кальциневрина, препаратов микофеноловой кислоты и азатиоприна, а также глюкокортикостероидов на риск развития рецидива аутоиммунных заболеваний печени в трансплантате не установлено. Возможно, исключением является подгруппа пациентов, которым трансплантация печени проведена по поводу первичного билиарного холангита/первичного билиарного цирроза.

3. В этом случае выявлена связь между приемом циклоспорина и риском развития рецидива.

Список литературы/References

1. Montano-Loza AJ, Bhanji RA, Wasilenko S, Mason AL. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(4):485–500. PMID: 27957759 <https://doi.org/0.1111/apt.13894>
2. Visseren T, Darwish Murad S. Recurrence of primary sclerosing cholangitis, primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(2):187–198. PMID: 28624107 <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.04.004>
3. Neuberger J. Recurrent primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl.* 2003;9(6):539–546. PMID: 12783392 <https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50096>
4. Hubscher SG, Elias E, Buckels JA, Mayer AD, McMaster P, Neuberger JM. Primary biliary cirrhosis. Histological evidence of disease recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 1993;18(2):173–184. PMID: 8409333 [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(05\)80244-2](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80244-2)
5. Czaja AJ. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Dig Dis Sci.* 2012;57(9):2248–2266. PMID: 22562533 <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2179-3>
6. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology.* 1999;29(4):1050–1056. PMID: 10094945 <https://doi.org/10.1002/hep.510290427>
7. Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M, Bastiampillai RJ, Bain VG, Tandon P. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15(10):1254–1261. PMID: 19790153 <https://doi.org/10.1002/lt.21796>
8. Mottershead M, Neuberger J. Transplantation in autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2008;14(21):3388–3395. PMID: 18528936 <https://doi.org/10.3748/wjg.14.3388>
9. Rowe IA, Webb K, Gunson BK, Mehta N, Haque S, Neuberger J. The impact of disease recurrence on graft survival following liver transplantation: a single centre experience. *Transpl Int.* 2008;21(5):459–465. PMID: 18225996 <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2007.00628.x>
10. Vierling JM, Kerkar N, Czaja AJ, Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Immunosuppressive treatment regimens in autoimmune hepatitis: systematic reviews and meta-analyses supporting American Association for the Study of Liver Diseases Guidelines. *Hepatology.* 2020;72(2):753–769. PMID: 32500593 <https://doi.org/10.1002/hep.31407>
11. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, Allison M, Athale A, Creamer F, et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *J Hepatol.* 2015;63(5):1139–1146. PMID: 26186988 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.005>
12. Neuberger J, Portmann B, Macdougall BR, Calne RY, Williams R. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *N Engl J Med.* 1982;306(1):1–4. PMID: 7031471 <https://doi.org/10.1056/NEJM198201073060101>
13. Aguilar MT, Carey EJ. Current status of liver transplantation for primary biliary cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2018;22(3):613–624. PMID: 30259857 <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.011>
14. 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(1):64–73. PMID: 19866449 <https://doi.org/10.1002/lt.21960>
15. Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, Roccarina D, Thorburn D, Trivedi P, et al. Factors associated with recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation and effects on graft and patient survival. *Gastroenterology.* 2019;156(1):96–107.e1. PMID: 30296431 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.001>
16. Montano-Loza AJ, Ebadi M, Mason AL. Reply to: "Recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation: Is Tacrolimus really worse than other drugs?" and "Goodbye for good: stepping away from recurrence". *Gastroenterology.* 2019;S0016-5085(19)36732-0. PMID: 31039341 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.039>
17. Neuberger J, Gunson B, Hubscher S, Nightingale P. Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10(4):488–491. PMID: 15048790 <https://doi.org/10.1002/lt.20123>
18. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2006;12(12):1813–1824. PMID: 17031826 <https://doi.org/10.1002/lt.20910>
19. Pedersen MR, Greenan G, Arora S, Murali AR, Mayo MJ. Ursodeoxycholic acid decreases incidence of primary biliary cholangitis and biliary complications after liver transplantation: a meta-analysis. *Liver Transpl.* 2021;27(6):866–875. PMID: 33185320 <https://doi.org/10.1002/lt.25935>

Информация об авторах

Владимир Евгеньевич Сюткин	д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-8391-5211 , SyutkinVE@sklif.mos.ru 50% – разработка концепции и дизайна исследования, анализ собственных данных, написание текста статьи
Анастасия Александровна Салиенко	врач-хирург, научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-2732-684X , SalienkoAA@sklif.mos.ru 25% – сбор и интерпретация данных, анализ данных
Олег Даниелович Олисов	канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-0691-5581 , OlisovOD@sklif.mos.ru 10% – интерпретация, анализ литературных данных
Мурад Сафтарович Новрузбеков	д-р мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-6362-7914 , NovruzbekovMS@sklif.mos.ru 15% – обоснование рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи

Information about the authors

Vladimir E. Syutkin

Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>, SyutkinVE@sklif.mos.ru
50%, development of the study concept and design, obtained data analysis, writing the text of the article

Anastasiya A. Salienko

Surgeon, Researcher of the Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-2732-684X>, SalienkoAA@sklif.mos.ru
25 %, data collection and interpretation, data analysis

Oleg D. Olisov

Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-0691-5581>, OlisovOD@sklif.mos.ru
10%, interpretation, review of literature data

Murad S. Novruzbekov

Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>, NovruzbekovMS@sklif.mos.ru
15%, rationale for writing the manuscript, final approval of the manuscript for publication

Статья поступила в редакцию 25.08.2022;
одобрена после рецензирования 19.09.2022;
принята к публикации 28.09.2022

The article was received on August 25, 2022;
approved after reviewing September 19, 2022;
accepted for publication September 28, 2022