

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-4-192-196

## МОРФОЛОГИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ВОЗВРАТНОМ ПРОГРЕССИВНОМ СЕМЕЙНОМ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОМ ХОЛЕСТАЗЕ ВТОРОГО ТИПА

И.М. Ильинский<sup>1</sup>, Н.П. Можейко<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

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз II типа (ПСВХ-2), ранее известный как синдром Байлера, представляет собой заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Это заболевание уже в младенческом или раннем детском возрасте приводит к терминальной стадии печеночной недостаточности, при которой единственным радикальным методом лечения является трансплантация печени. В целом результаты пересадки печени хорошие, но в отдаленном периоде возможен возврат ПСВХ-2. Мы приводим наблюдение, в котором девочке в возрасте 28 месяцев, страдавшей циррозом печени в исходе ПСВХ-2, была выполнена родственная трансплантация левого латерального сектора печени (донор – бабушка). Через восемь лет после пересадки печени в связи с дисфункцией трансплантата была выполнена пункционная биопсия. Патогистологический диагноз: «возврат ПСВХ-2; F4». Нарастание печеночной недостаточности послужило причиной ретрансплантации левой доли печени также от родственного донора (матери). Патоморфологическая картина в биоптате и в печени, удаленной при ретрансплантации, была идентична, что еще раз подтвердило возврат ПСВХ-2.

*Ключевые слова:* возвратный прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, ПСВХ, дистрофия гепатоцитов, многоядерные клетки.

## MORPHOLOGY OF TRANSPLANTED LIVER IN RECURRENT PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS TYPE 2

I.M. Iljinsky<sup>1</sup>, N.P. Mozheiko<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

Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 (PFIC-2), formerly known as Byler's syndrome, is an autosomal recessive disorder. In infancy or early childhood, this disease leads to end-stage hepatic disease, in which liver transplantation is the only radical treatment. In general, liver transplantation outcomes are good, but in the long term, PFIC-2 may reoccur. We present a case where a girl, aged 28 months, who suffered from cirrhosis resulting from PFIC-2, underwent a related transplantation of the left lateral sector of the liver (her grandmother as the donor). Punch biopsy was performed 8 years after the liver transplant due to graft dysfunction. Histopathology revealed a recurrent PFIC-2. F4. Increased liver failure was the reason for retransplantation of the left lobe of the liver also from a related donor (mother). Pathological pictures in the biopsy specimen and in the liver removed during retransplantation were identical, which once again confirmed PFIC-2 recurrence.

*Keywords:* recurrent progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC-2, hepatocyte dystrophy, multinucleated cells.

**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

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза (ПСВХ) представляет собой гетерогенную группу заболеваний с аутомно-рецессивным типом наследования. При ПСВХ нарушается желчеобразование и развивается гепатоцеллюлярный холестаза. В настоящее время известно шесть типов ПСВХ [1, 2]. Среди них ПСВХ II типа (ПСВХ-2), ранее известный как синдром Байлера, характеризуется нарушением гена ABCB11, который кодирует транспортный белок BSEP. Его отсутствие в каналикулярной мембране гепатоцитов вызывает холестаза и приводит к развитию фиброза печени и терминальной стадии заболевания в первом десятилетии жизни [3].

При ПСВХ-2 основными клиническими симптомами являются холестаза, кожный зуд и желтуха. В сыворотке крови активность гамма-глутамилтрансферазы в пределах нормы [4, 5]. Диагностика основана на клинических проявлениях, ультразвуковом исследовании печени, холангиографии и гистологии печени [5]. Анализ результатов паллиативных операций у детей показал уменьшение зуда и холестаза [6–8], но безальтернативным радикальным методом лечения остается трансплантация печени.

В целом результаты трансплантации печени страдавшим ПСВХ-2 хорошие [9]. Однако сравнительно недавно появились сообщения о том, что у пациентов с ПСВХ-2 после трансплантации печени развивается рецидив холестаза вместе с клиническими и гистологическими признаками первичной болезни. Рецидив заболевания связывают с появлением аутоантител против белка BSEP, которые ингибируют транспортную активность насоса солей желчи и вызывают тяжелый холестаза [3, 10–13].

Целью данного сообщения является одно из наблюдений, в котором при исследовании биоптатов трансплантированной печени были найдены гистологические признаки возврата ПСВХ-2.

## СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Двадцать шестого ноября 2009 года девочке в возрасте 28 месяцев, страдавшей циррозом печени в исходе ПСВХ II типа, была выполнена родственная ортотопическая трансплантация левого латерального сектора печени от бабушки. Удаленная нативная печень была массой 630 г, размерами 19 × 15 × 11 × 6 см, поверхность коричнево-зеленого цвета, слабозернистая. На разрезе печень зеленовато-коричневого цвета, желчные протоки, преимущественно в области ворот, расширены, заполнены густой желчью и песком.

**Гистологическое исследование.** Балочное и дольковое строение печени нарушено. Гепатоциты увеличены в размерах в 2–3 раза по сравнению с нормой, в состоянии выраженной белковой дистрофии, некрозы отдельных клеток (рис. 1). Большое количество многоядерных гигантских клеток. Внутриклеточный холестаза. Отмечается застой желчи в

расширенных желчных капиллярах. Очаги скопления полинуклеарных лейкоцитов и их обломков в синусоидах. В склерозированных портальных трактах желчные протоки сохранены, полнокровие сосудов (рис. 2). Порто-портальные и порто-центральные септы с незначительной инфильтрацией лимфоидными клетками, с примесью полинуклеарных лейко-

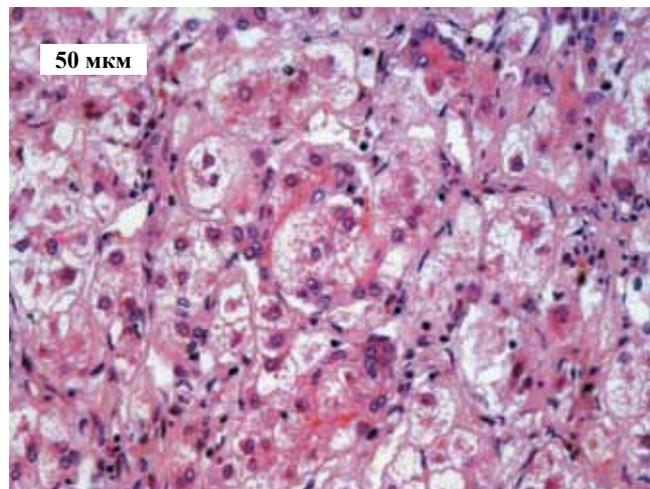


Рис. 1. Возраст девочки – 28 месяцев. Собственная печень. Дистрофия крупных гепатоцитов. Среди них видны многоядерные клетки. Окраска гематоксилином и эозином. ×400

Fig. 1. The girl is 28 months old. Native liver. Dystrophy of large hepatocytes. Visible among them are multinucleated cells. H&E stain. ×400

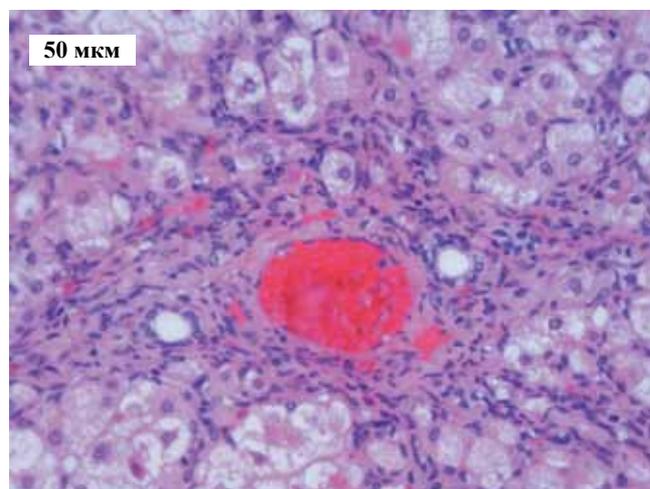


Рис. 2. Возраст девочки – 28 месяцев. Собственная печень. Красный тромб в вене склерозированного портального тракта. Инфильтрация лимфоцитами портального тракта и септ. F4 (по METAVIR). Окраска гематоксилином и эозином. ×400

Fig. 2. The girl is 28 months old. Native liver. Red thrombus in the vein of the sclerosed portal tract. Lymphocytic infiltration of the portal tract and septa. F4 (by METAVIR). H&E stain. ×400

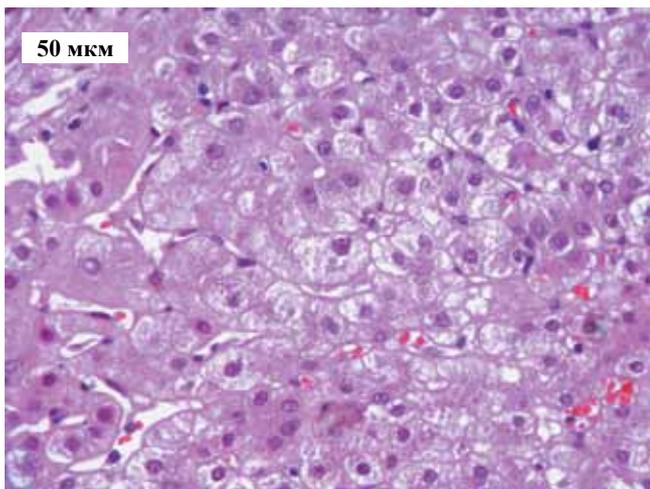


Рис. 3. После пересадки печени – 2 года и 8 месяцев. Пункционный биоптат трансплантированной печени. Дистрофия крупных гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. ×400

Fig. 3. At 2 years and 8 months after liver transplant. Punch biopsy of the transplanted liver. Dystrophy of large hepatocytes. H&E stain. ×400

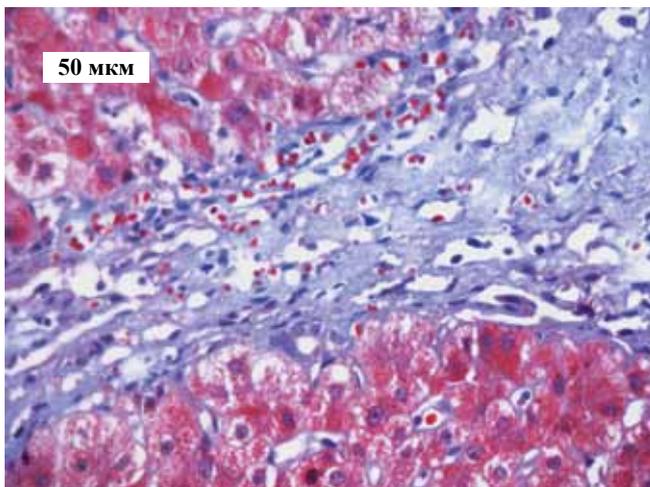


Рис. 4. После пересадки печени – 2 года и 8 месяцев. Пункционный биоптат трансплантированной печени. Склероз портального тракта и септы. F2 (по METAVIR). Окраска гематоксилином и эозином. ×400

Fig. 4. At 2 years and 8 months after liver transplant. Punch biopsy of the transplanted liver. Sclerosis of the portal tract and septal sclerosis. F2 (by METAVIR). H&E stain. ×400

цитов и умеренно выраженным дуктулоногенезом.  
**Гистологический диагноз:** цирроз печени в исходе прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза II типа.

Ранний послеоперационный период протекал гладко. Больная выписана под амбулаторное наблюдение в удовлетворительном состоянии. Функция трансплантата оставалась удовлетворительной. Отмечены эпизоды интеркуррентных инфекцион-

ных заболеваний (острые респираторные, кишечные). Проводили плановую терапию.

До августа 2012 года состояние больной было удовлетворительным. В качестве иммуносупрессивной терапии получала програф по 1,5 мг в сутки, метилпреднизолон 6 мг в сутки и селлсепт по 500 мг в сутки. Креатинин плазмы крови – 19,6 ммоль/л; мочевины плазмы крови – 2,57 ммоль/л; билирубин крови – 150 ммоль/л, АСТ 67,8; АЛТ 59,6. Масса тела больной – 21 кг. Концентрация в крови прографа – 8,8 мг/мл.

В связи с появлением признаков нарушения функции трансплантированной печени 2 августа 2012 года была выполнена транскутанная пункционная биопсия трансплантата. В биоптате – нарушение долькового и балочного строения печени, выраженная диффузная белковая дистрофия и микроочаговые некрозы гепатоцитов (рис. 3). Порто-портальные и порто-центральные септы с кровоизлияниями, умеренной воспалительной инфильтрацией, слабой степенью пролиферации желчных протоков (рис. 4). Выраженный перивенулярный фиброз стенки центральных вен. Очаговая мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов.

С октября 2018 г. появился и нарастает кожный зуд. Было исключено аллергическое, механическое и инфекционное происхождение зуда. К 13 февраля 2019 года выявлены клинические и лабораторно-инструментальные признаки дисфункции трансплантата печени. Уровень цитолиза 1044/1444, билирубин общий 84, прямой – 44, альбумин 28 г/л. Иммуносупрессия: такролимус 2 × 2 раза в сутки. Масса тела больной 33 кг.

Повторная биопсия трансплантированной печени была выполнена 14.02.2019 года. При гистологическом исследовании изменения в трансплантате были сходными с описанными в материале предыдущей биопсии. Балочное и дольковое строение печени нарушено. Выраженная зернистая и очаговая баллонная дистрофия гепатоцитов, многоядерные гепатоциты. В отличие от предыдущего биоптата большое количество клеток с «песочными» ядрами (рис. 5). Выраженный фиброз портальных трактов, образование различной ширины порто-портальных септ. Портальные триады инфильтрированы мононуклеарными клетками, с единичными новообразованными желчными протоками; эпителий желчных протоков сохранен (рис. 6, 7). Внутриклеточное скопление гранул желчного пигмента, преимущественно в гепатоцитах, расположенных перипортально, застой желчи в единичных мелких желчных протоках. Иммунофлуоресцентный метод выявил мелкие гранулярные отложения C4d-фрагмента компонента в зоне портальных трактов и в единичных синусоидах.

На основании клинической картины и результатов исследования пункционных биоптатов трансплан-

тированной печени был выставлен гистологический диагноз: «возврат прогрессирующего внутрипеченочного семейного холестаза II типа; F4».

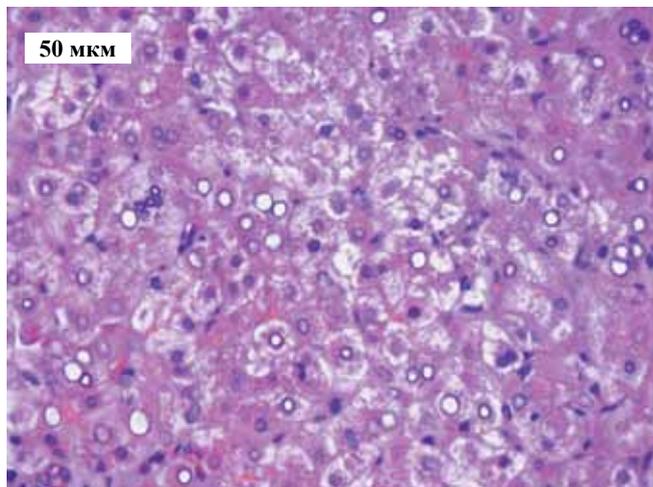


Рис. 5. Материал пункционной биопсии трансплантированной печени через 8 лет и 11 месяцев после операции. Дистрофические изменения не только в цитоплазме крупных гепатоцитов, но и в ядрах, которые имеют вид песочных часов. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

Fig. 5. Material from a punch biopsy of the transplanted liver 8 years and 11 months after surgery. Dystrophic changes not only in the cytoplasm of large hepatocytes, but also in the nuclei, which look like an hourglass. H&E stain.  $\times 400$

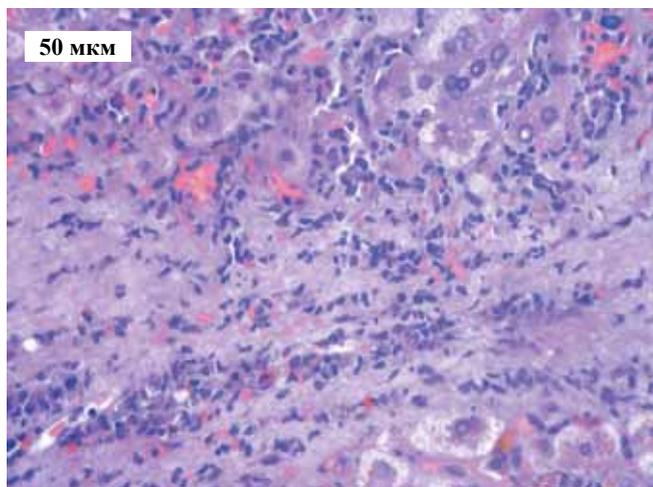


Рис. 6. Материал чрескожной пункционной биопсии трансплантированной печени через 8 лет и 11 месяцев после операции. Инфильтрация лимфоцитами портального тракта и септ. F4 (по METAVIR). По периферии септы – крупные и многоядерные гепатоциты. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

Fig. 6. Material of percutaneous punch biopsy of the transplanted liver at 8 years and 11 months after surgery. Lymphocytic infiltration of the portal tract and septa. F4 (by METAVIR). On the periphery of the septum are large and multinucleated hepatocytes. H&E stain.  $\times 400$

Таким образом, результаты исследования показали, что через восемь лет после пересадки печени в трансплантате развились изменения, аналогичные с патологией собственной печени. В связи с этим, а также в связи с нарастанием печеночной недостаточности 19.06.2019 года девочке была выполнена ретрансплантация левой доли печени также от родственного донора (матери.). Патоморфологическая картина в биоптате и в печени, удаленной при ретрансплантации, была идентична, что еще раз подтвердило возврат ПСВХ-2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Возвратный ПСВХ-2 является редким осложнением после трансплантации печени. Только в одной сравнительно давней публикации [14] было сообщено о шести пациентах с ПСВХ-2, у которых развился возврат заболевания. Остальные публикации на эту тему посвящены единичным наблюдениям [3, 10–13].

В нашем наблюдении определить срок начала возврата ПСВХ-2 не представляется возможным, так как первые клинические признаки недостаточности трансплантированной печени появились через два года и восемь месяцев после операции. В это же время была выполнена первая чрескожная пункционная биопсия трансплантата. При гистологическом исследовании биоптата трансплантированной печени было найдено увеличение размеров гепатоцитов в несколько раз из-за отека, что связано с отсутствием

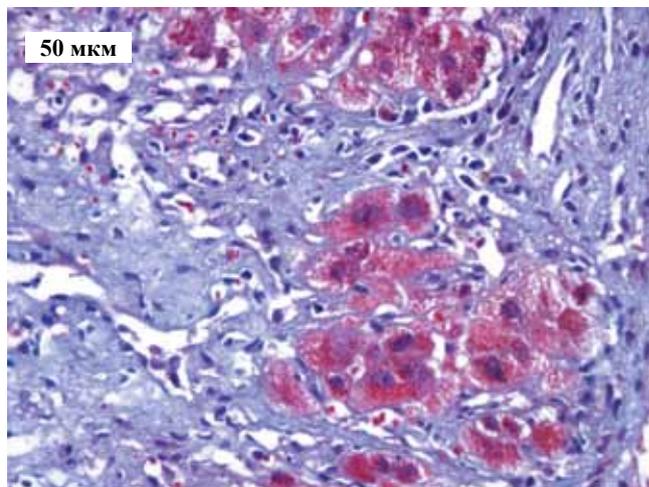


Рис. 7. Материал чрескожной пункционной биопсии трансплантированной печени через 8 лет и 11 месяцев после операции. Дистрофические изменения крупных гепатоцитов в ложных дольках. F4 (по METAVIR). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

Fig. 7. Material from percutaneous punch biopsy of the transplanted liver at eight years and 11 months after surgery. Dystrophic changes in large hepatocytes in the false lobules. F4 (by METAVIR). H&E stain.  $\times 400$

белка BSEP, который обеспечивает транспорт солей желчи из гепатоцитов [3, 10–13]. Присутствовали также многоядерные гепатоциты, которые, по данным литературы [13], являются отличительным гистологическим признаком именно ПСВХ-2. Внутриклеточное скопление желчных кислот привело к развитию склероза портальных трактов и появлению септ (F2). Особенностью нашего наблюдения является то, что терминальная стадия печеночной недостаточности развилась спустя шесть с половиной лет после появления ее первых признаков, когда во втором биоптате был выявлен цирроз трансплантата. Примечательно, что во втором биоптате патология гепатоцитов была сходной с их изменениями в значительно более раннем, первом биоптате. Отличительным признаком было появление большого количества гепатоцитов с «песочными ядрами», что, по нашему мнению, свидетельствует о более выраженной их дистрофии.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ОСНОВАННЫЕ НА ПРИВЕДЕННОМ НАБЛЮДЕНИИ

- Типичные гистологические изменения в трансплантированной печени при возврате ПСВХ-2: выраженная дистрофия гепатоцитов, увеличение их размеров в несколько раз, многоядерные гепатоциты.
- При возврате ПСВХ-2 первые клинические признаки недостаточности трансплантированной печени появляются в соответствии с гистологическими изменениями гепатоцитов и наличием фиброза печени не менее F2 (по METAVIR).
- При возврате ПСВХ-2 терминальная стадия недостаточности трансплантированной печени соответствует гистологической картине цирроза печени.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sticova E, Jirsa M, Pawlowska J. New Insights in Genetic Cholestasis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul 26; 2018: 2313675. doi: 10.1155/2018/2313675.
2. Henkel SA, Squires JH, Ayers M, Ganoza A, Mckiernan P, Squires JE. Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol*. 2019 May 27; 11 (5): 450–463. doi: 10.4254/wjh.v11.i5.450.
3. Kubitz R, Dröge C, Kluge S, Stross C, Walter N, Keitel V et al. Autoimmune BSEP disease: disease recurrence after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Jun; 48 (2–3): 273–284. doi: 10.1007/s12016-014-8457-4.
4. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Jan 8; 4: 1. doi: 10.1186/1750-1172-4-1.
5. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Sep; 36 Suppl 1: S26–35. doi: 10.1016/S2210-7401(12)70018-9.
6. Wang KS, Tiao G, Bass LM, Hertel PM, Mogul D, Kerkar N et al. Childhood Liver Disease Research Network (ChiLDReN). Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis. *Hepatology*. 2017 May; 65 (5): 1645–1654. doi: 10.1002/hep.29019.
7. Saha H, Tapanjyoti G, Biswas S, Mishra PK, Basu KS, Chatterjee U. Two Cases of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 2: Role of Surgery with Brief Review of Literature. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2019 Jan–Mar; 24 (1): 75–77. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS\_235\_17.
8. Kamath BM, Stein P, Houwen RHJ, Verkade HJ. Potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis. *Liver Int*. 2020 Jun 3; 40 (8): 1812–1822. doi: 10.1111/liv.14553.
9. Squires JE. Protecting the allograft following liver transplantation for PFIC1. *Pediatr Transplant*. 2016 Nov; 20 (7): 882–883. doi: 10.1111/ptr.12787.
10. Keitel V, Burdelski M, Vojnisek Z et al. De novo bile salt transporter antibodies as a possible cause of recurrent graft failure after liver transplantation: a novel mechanism of cholestasis. *Hepatology*. 2009; 50 (2): 510–517.
11. Masahata K, Uehara S, Ibuka S, Nakahata K, Hasegawa Y, Kondou H et al. Recurrence of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 2 Phenotype After Living-donor Liver Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc*. 2016 Nov; 48 (9): 3156–3162. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.02.067.7.
12. Stindt J, Kluge S, Dröge C, Keitel V, Stross C, Baumann U et al. Bile salt export pump-reactive antibodies form a polyclonal, multi-inhibitory response in antibody-induced bile salt export pump deficiency. *Hepatology*. 2016 Feb; 63 (2): 524–537. doi: 10.1002/hep.28311.
13. Kang HJ, Hong SA, Oh SH, Kim KM, Yoo HW, Kim GH, Yu E. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis in Korea: A Clinicopathological Study of Five Patients. *J Pathol Transl Med*. 2019 Jul; 53 (4): 253–260. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03.
14. Siebold L, Dick AA, Thompson R, Maggiore G, Jacquemin E, Jaffe R et al. Recurrent low gamma-glutamyl transpeptidase cholestasis following liver transplantation for bile salt export pump (BSEP) disease (posttransplant recurrent BSEP disease). *Liver Transpl*. 2010 Jul; 16 (7): 856–863. doi: 10.1002/lt.22074.

*Статья поступила в редакцию 1.10.2020 г.  
The article was submitted to the journal on 1.10.2020*