

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID627312>

Фиброзирующий холестатический гепатит как вариант течения инфекции, вызванной гепатотропными вирусами

В.Е. Сюткин¹, В.П. Чуланов²¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;² Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Фиброзирующий холестатический гепатит — особый вариант течения инфекционного гепатита, характеризующийся быстрым прогрессирующим ухудшением функции печени; обычно развивается в условиях иммуносупрессии, хотя описан и у иммунокомпетентных больных вирусными гепатитами В и С. В основе диагностики фиброзирующего холестатического гепатита лежит гистологическое исследование ткани печени, при котором выявляют преобладание повреждения гепатоцитов с их выраженной баллонной дистрофией над слабой воспалительной реакцией, перипортальный и перисинусоидальный фиброз, а также внутриклеточный и канальцевый холестааз. Анализ литературы подтверждает предположение авторов о том, что патологические изменения в печени, описанные как фиброзирующий холестатический гепатит, могут развиваться в различных условиях под воздействием различных инфекционных агентов. Несмотря на наличие эффективной противовирусной терапии гепатитов В и С, исходы фиброзирующего холестатического гепатита часто неблагоприятны, особенно в случаях, не связанных с трансплантацией солидных органов. В настоящее время в связи с появлением большого количества лекарств, избирательно действующих на иммунную систему, развитием новых направлений медицины в гематологии, ревматологии, онкологии, трансплантологии, инфекционных болезнях, врачи этих специальностей все чаще сталкиваются с неожиданно тяжёлыми формами поражения печени на фоне проводимой специфической терапии. Авторы полагают, что имеет место недооценка врачами, не работающими в Центрах трансплантации печени, возможности развития фиброзирующего холестатического гепатита у больных с вирусными гепатитами В и С в клинике как инфекционных, так и внутренних болезней.

Ключевые слова: инфекционный гепатит; фиброзирующий холестатический гепатит; HBV; HCV; трансплантация органов; серонегативный гепатит.

Как цитировать:

Сюткин В.Е., Чуланов В.П. Фиброзирующий холестатический гепатит как вариант течения инфекции, вызванной гепатотропными вирусами // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2024. Т. 29, № 2. С. 126–141. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID627312>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID627312>

Fibrosing cholestatic hepatitis as a variant of the course of hepatotropic viruses' infection

Vladimir E. Syutkin¹, Vladimir P. Chulanov²

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medical Care, Moscow, Russia;

² National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Fibrosing cholestatic hepatitis is a special variant of infectious hepatitis, with a rapid progressive deterioration of liver function, and usually results in immunosuppression. It has also been reported in patients with immunocompetent status having viral hepatitis B and C. Fibrosing cholestatic hepatitis is diagnosed based on the histological examination of the liver tissue, which reveals severe damage to hepatocytes with pronounced ballooning over a weak inflammatory reaction, pericellular and perisinusoidal fibrosis, and intracellular and tubular cholestases. Analysis of the literature confirms the authors' assumption that pathological changes in the liver, described as fibrosing cholestatic hepatitis, can develop in different conditions under the influence of various infectious agents. Despite the availability of effective antiviral therapy for hepatitis B and C, the outcomes of fibrosing cholestatic hepatitis are often unfavorable, particularly in cases not associated with solid-organ transplantation. Currently, because of the emergence of numerous drugs that selectively act on the immune system and the development of new areas of medicine such as hematology, rheumatology, oncology, transplantology, and infectious diseases, doctors in these specialties increasingly encounter severe liver damage in patients receiving specific therapy. The authors believe that doctors who do not work at liver transplantation centers underestimate the possibility of fibrosing cholestatic hepatitis development in patients with viral hepatitis B and C, in the clinic of infectious and internal diseases.

Keywords: infectious hepatitis; fibrosing cholestatic hepatitis; HBV; HCV; organ transplantation; seronegative hepatitis.

To cite this article:

Syutkin VE, Chulanov VP. Fibrosing cholestatic hepatitis as a variant of the course of hepatotropic viruses' infection. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2024;29(2):126–141. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID627312>

Received: 21.02.2024

Accepted: 07.03.2024

Published online: 09.04.2024

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия был описан ряд новых вариантов течения инфекционного гепатита, которые выходят за рамки классических острого и хронического гепатита. В первую очередь это касается инфекций HBV и HCV. Для инфекции HBV были пересмотрены классические представления об иммунотолерантной фазе [1, 2]. Особыми вариантами течения являются реактивация HBsAg-негативного гепатита у носителей анти-HBc_{ог} на фоне иммуносупрессивной терапии. Частным случаем такого гепатита является гепатит B de novo, развивающийся у реципиентов трансплантата печени [3]. Сформулирована концепция так называемого острого гепатита поверх хронического. Для инфекции HEV была показана возможность её хронического течения в условиях иммуносупрессии (ИС) [4].

Фиброзирующий холестатический гепатит (ФХГ) — особый вариант течения инфекционного гепатита, характеризующийся прогрессирующим ухудшением функции печени в течение периода от нескольких недель до нескольких месяцев. Такой вариант течения обычно развивается в условиях ИС, хотя описан и у иммунокомпетентных больных вирусными гепатитами В и С.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Паттерн поражения печени, получивший название «фиброзирующий холестатический гепатит», был впервые описан в начале 90-х годов прошлого века у реципиентов

трансплантата печени (ТП) в рамках возвратной инфекции HBV [5, 6]. Считается, что первым сообщением о развитии ФХГ как особого течения инфекции HCV после ТП является работа L.K. Schluger и соавт. (1996) [7]. Однако еще в 1994 году группа врачей из Университета Флориды (США) описала случай тяжёлого холестатического поражения печени с гистологической картиной, характерной для ФХГ, у реципиента, получившего инфицированный HCV трансплантат сердца [8]. Большинство наблюдений ФХГ описаны у реципиентов ТП, но уже с начала 90-х годов появляются сообщения о развитии данного паттерна поражения печени у реципиентов других солидных органов, костного мозга, а позднее — вне контекста пересадки органов. Случаи ФХГ, вызванного вирусами гепатита В или С, описаны у больных аутоиммунными, онкологическими, гематологическими заболеваниями на фоне специфической терапии, у больных, инфицированных ВИЧ, и даже у иммунокомпетентных лиц. Ссылки на эти сообщения обобщены нами в табл. 1. Имеется ряд сообщений из Юго-Восточной Азии о развитии ФХГ при инфекции цитомегаловирусом (ЦМВ) как у реципиентов трансплантированного органа [9, 10], так и у иммунокомпетентного пациента [11]. Возможность развития ФХГ после трансплантации почки на фоне инфекции ЦМВ подтверждают и испанские авторы [12]. Исследователи из Индии обсуждают роль парвовируса В19 в развитии ФХГ у реципиента почки [13]. Сообщение из Германии не позволяет полностью исключить роль аденовирусной инфекции в развитии ФХГ после

Таблица 1. Сообщения о случаях фиброзирующего холестатического гепатита у больных с инфекцией HBV или HCV, кроме наблюдений при трансплантации печени

Table 1. Case reports of fibrosing cholestatic hepatitis in patients with HBV or HCV infection, excluding those in liver transplantation

Условия	HBV	HCV
Иммунокомпетентные лица	Sutherland et al. (2019) [19]; Philips et al. (2019) [20]	Akagi et al. (2014) [21]
Гемодиализ	Wong et al. (2006) [22]	—
ВИЧ	Fang et al. (1993) [23]; Poulet et al. (1996) [24]	Rosenberg et al. (2002) [25]; Moreno et al. (2006) [26]
Аутоиммунные, гематологические, онкологические заболевания	Lee et al. (2000) [27]; Kojima et al. (2002) [28]; Jung et al. (2002) [29]; Wasnuth et al. (2008) [30]; Zanati et al. (2004) [31]; Ceballos-Viro et al. (2009) [32]; Topaloglu et al. (2014) [33]	Nassar et al. (2018) [34]; Morii et al. (2012) [35]; Saleh et al. (2007) [36]; Pellicelli et al. (2015) [37]
Трансплантация почки	Chen et al. (1994) [38]; Hung et al. (1995) [39]; Booth et al. (1995) [40]; Al Faraidy et al. (1997) [41]; Lam (1996) [42]; Brind et al. (1998) [43]; Waguri et al. (1998) [44]; Toth et al. (1998) [45]; Muñoz de Bustillo et al. (2001) [12]; Chan et al. (1998) [46]; Lee et al. (2000) [27]; Jung et al. (2002) [29]	Zylberberg et al. (1997) [47]; Muñoz de Bustillo et al. (1998) [48]; Delladetsima et al. (1999) [49]; Delladetsima et al. (2006) [50]; Boletis et al. (2000) [51]; Hooda et al. (2006) [52]; Shores et al. (2008) [53]; Honsová et al. (2011) [54]; Siddiqui et al. (2012) [55]; Li et al. (2015) [56]; Shinzato et al. (2019) [57]; Kapila et al. (2020) [58]
Трансплантация сердца	—	Lim et al. (1994) [8]; Delgado et al. (1999) [59]; Ong et al. (1999) [60]; Liu et al. (2017) [61]
Трансплантация гемопоэтических клеток	Mclvor et al. (1994) [62]; Suresh et al. (2001) [63]	Evans et al. (2015) [64]

трансплантации почки, хотя авторы крайне осторожны в выводах и предполагают суперинфекцию аденовирусом, приведшую к массивным некрозам печени у больного ФХГ, вызванным инфекцией HBV [14].

До широкого внедрения иммунопрофилактики возвратной инфекции HBV у реципиентов печени ФХГ представлял серьёзную проблему для них, обуславливая 33–42% возвратного гепатита В (или коинфекции HBV/HDV) [15]. Начиная с 2000-х годов ФХГ В чаще описывают в «неожиданных» условиях, обычно не связанных с трансплантацией (см. табл. 1). Похожая ситуация наблюдалась у реципиентов печени, оперированных по поводу терминальных стадий хронического гепатита С, до внедрения в рутинную клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия (ПППД). До 10% случаев возвратного гепатита С приобретали течение ФХГ [16]; излечение этих больных препаратами пегилированного интерферона наблюдалось редко [17]. Риск развития ФХГ увеличивался, если реципиенты были также инфицированы ВИЧ, что негативно влияло на выживаемость трансплантатов и реципиентов. Так, ФХГ являлся причиной 38% смертей у реципиентов печени с коинфекцией HCV/ВИЧ [18].

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Гистологические изменения, наблюдающиеся при ФХГ, представляют собой уникальный паттерн повреждения печени, качественно отличающийся от наблюдаемого при типичных вариантах острого и хронического гепатита. Его характеризует преобладание повреждения

гепатоцитов с их выраженной баллонной дистрофией над слабой воспалительной реакцией. Минимум инфильтрата в портальных трактах и дольках на фоне быстрого развития перипортального (перисинусоидального) фиброза и внутриклеточного и канальцевого холестаза нашли своё отражение в названии синдрома, которое не претерпело изменений с момента первого описания.

Разработка диагностических критериев ФХГ велась экспертным сообществом уже в те годы, когда ФХГ В практически перестал встречаться в рутинной клинической практике трансплантологов вследствие внедрения адекватной комбинированной профилактики возврата инфекции HBV. Впервые диагностические критерии ФХГ С предложены в 2003 году на согласительной конференции, посвящённой инфекции HCV после ТП. Так, ФХГ С определялся как заболевание, возникающее не ранее второго месяца после ТП, при этом содержание билирубина в сыворотке крови должно превышать 6 мг/дл, а активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы — в 5 и более раз по отношению к верхним границам нормы. Должны также присутствовать характерные гистологические признаки (баллонная дистрофия гепатоцитов преимущественно в перивенулярной зоне, слабое воспаление и различная степень пролиферации холангиол без утраты желчных протоков), очень высокое содержание РНК HCV в крови и отсутствие билиарных осложнений или тромбоза печёночной артерии [65].

Группа авторов из клиники Мейо (Рочестер, США) на основании собственных хорошо обоснованных исследований предложила уточнить набор диагностических критериев (табл. 2) [66]. Все критерии разделены на три

Таблица 2. Диагностические критерии холестатического гепатита С [66]

Table 2. Diagnostic criteria for cholestatic hepatitis C [66]

Критерии	Описание признаков
I. Специфические критерии	Гистологические (по крайней мере 3 из следующих 4):
	1. Выраженная протоковая реакция, напоминающая обструкцию желчевыводящих путей в большинстве портальных трактов
	2. Холестаз (определяемый как канальцевые желчные пробки и/или внутриклеточный желчный пигмент)
	3. Выраженная баллонная дистрофия гепатоцитов с нарушением строения долек
	4. Любая степень перипортального синусоидального / перипортального фиброза
Сроки: >1 мес. после трансплантации	
II. Вспомогательные критерии	Содержание билирубина в крови ≥ 2 мг/дл
	Активность гамма-глутамилтранспептидазы ≥ 150 МЕ/л
	Активность аспарагиновой аминотрансферазы ≥ 70 МЕ/л
	Пожилый возраст донора
Недавно подтверждённое биопсией острое отторжение (индекс активности отторжения по Банфф ≥ 5)	
III. Критерии исключения	Билиарная обструкция
	Тромбоз печёночной артерии

группы: специфические, вспомогательные и критерии исключения. В основу диагноза ФХГ положены именно гистологические признаки болезни, набор которых был четко описан. К вспомогательным критериям отнесено содержание общего билирубина ≥ 2 мг/дл. Значение оказалось существенно ниже, чем пороговое значение 6 мг/дл, предложенное согласительной конференцией 2003 года, поскольку уровень билирубина < 2 мг/дл имел 100% отрицательную прогностическую ценность, что позволяло исключить ФХГ С у таких пациентов. Интересно, что к вспомогательным критериям авторами были отнесены пожилой возраст донора, недавно перенесённое отторжение, в то время как уровень виремии HCV не играл решающей роли в диагностике ФХГ С. Эти критерии были подтверждены авторами в сравнении с больными с возвратным гепатитом С с минимальным и выраженным фиброзом. Эта же группа авторов предложила аналогичный подход к оценке тяжести возвратного гепатита С после ТП, предполагая, что «конвенционный гепатит» при определённых условиях может трансформироваться в ФХГ [67].

Несмотря на применённый исследователями научный подход к выработке диагностических критериев с их последующей валидацией, некоторые эксперты подвергли эти критерии критике, как «недостаточно проясняющие сущность» ФХГ [68]. Остаётся также неясным возможность экстраполировать эти критерии на ФХГ другой (не связанной с HCV) этиологии, а также на ФХГ С вне контекста ТП. Следует также учитывать, что у реципиентов, перенёвших ретрансплантацию печени, ФХГ может развиваться в более ранние сроки [69, 70]. И наоборот, A.R. Siddiqui и соавт. (2012) сообщают о 4 случаях ФХГ, манифестировавшего у реципиентов почки в сроки от 1,5 до 10 лет после трансплантации. Все они не имели маркеров инфекции HCV (как анти-HCV, так и РНК HCV) в крови перед трансплантацией и, по-видимому, заразились гепатитом С в отдалённом посттрансплантационном периоде [55]. Мы полагаем правомочным использовать оба набора диагностических критериев для диагностики ФХГ С после ТП, делая поправку на порядок проводимой операции (первичная, повторная).

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ФХГ изучен недостаточно (обзоры см.: [15, 71, 72]). Считается, что повреждение гепатоцитов при ФХГ вызвано прямым цитопатическим действием вируса при незначительном иммунном воспалении, на фоне высокой виремии и большого количества вирионов в гепатоцитах. Высокий уровень экспрессии антигенов HBV (HBsAg и HBcAg) был подтверждён с помощью иммуногистохимического окрашивания (ИГХ) поражённой печени и измерен с помощью количественного анализа (радиоиммунный анализ гомогенатов тканей). Было высказано предположение, что избыточное накопление поверхностного антигена HBV в эндоплазматическом ретикулуме

и комплексе Гольджи приводит к повреждению этих оргanelл и, соответственно, к гибели гепатоцитов в результате апоптоза или некроза, в зависимости от тяжести «перегрузки». Обсуждается роль мутантных вариантов HBV с нарушенной репликацией в патогенезе HBV. Имеются сообщения о нескольких мутациях HBV у пациентов с ФХГ, включая *pre-core* и *pre-S*. Последняя мутация, как предполагается, ответственна за внутриклеточную задержку вируса. Геном мутанта HBV, выделенного от пациента с ФХГ, приводил к очень высокой экспрессии поверхностного антигена при заражении клеточной культуры. Тем не менее имеется много наблюдений ФХГ, вызванного диким вариантом HBV, а гепатоциты с матово-стекловидной цитоплазмой — частая гистологическая находка при всех вариантах хронического гепатита В.

В патогенезе ФХГ С также обсуждается высокий уровень виремии и перегрузка гепатоцитов вирионами. Также показано, что реципиенты с лёгкими формами возвратного гепатита С имеют большее генетическое разнообразие популяции вируса (гетерогенный квазивид), чем реципиенты с ФХГ. Квазивид вируса становится более однородным у пациентов с тяжёлым рецидивом, хотя эта ассоциация является спорной. У реципиентов с ФХГ преобладает Th-ответ 2-го типа, более выражена активность интерлейкина-10 и интерлейкина-4 по сравнению с пациентами с «конвенционным» возвратным гепатитом С, у которых, наоборот, преобладает Th-ответ 1-го типа (интерлейкин-2, интерферон-гамма). ФХГ С описан при всех известных генотипах вируса. По-видимому, факторы обоих вирусов если и влияют на течение гепатита, то не являются единственными факторами, определяющими, по какому сценарию будет развиваться инфекция HBV или HCV.

Но почему в одних случаях развивается «конвенционный» гепатит, а в других — ФХГ? Классические представления об этом варианте течения инфекций HBV и HCV предполагают обязательное наличие ИС, однако характер изменений клеточного иммунитета при ВИЧ и медикаментозной ИС после трансплантации различен. При ВИЧ страдают преимущественно CD4+ лимфоциты, в то время как поддерживающая ИС после трансплантации направлена прежде всего на ограничение популяции и активности цитотоксических лимфоцитов. Недавно мы описали наблюдение ФХГ С у пациентки после ретрансплантации печени. Она получила стандартную вводную ИС-терапию, но из-за тяжёлой бактериальной инфекции не получала поддерживающую ИС. Тем не менее ФХГ С развился в ранние сроки в условиях практически полного отсутствия медикаментозной ИС [70].

Исследователи из Техасского университета полагают, что похожий паттерн поражения печени наблюдается, например, при жёлтой лихорадке, при которой иммунный статус хозяина нормальный, но вирусы обладают высокой гепатотропностью и вирулентностью. Инфекция приводит к быстрому и тяжёлому апоптозу и некрозу гепатоцитов, что часто вызывает фульминантное поражение печени.

Процесс либо быстро заканчивается летальным исходом, либо завершается спонтанным выздоровлением с восстановлением печени без развития фиброза [15].

ФИБРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Имеется ряд сообщений о развитии ФХГ после трансплантации костного мозга или гемопоэтических клеток. В нескольких ранних публикациях обращено внимание, что быстро прогрессирующий гепатит с паттерном ФХГ является скорее следствием инфекции мутантным ргсогое HBV, чем диким вариантом вируса. Так, P.W. Angus и соавт. (1995) сообщили о 10 больных, инфицированных HBV дико-го типа, и 10 — с мутацией ргсогое, перенесших ТП. Возвратная инфекция HBV наблюдалась у всех реципиентов, но только у 1 из реципиентов с вирусом дико-го типа имела место потеря трансплантата, тогда как у 7 реципиентов с ргсогое-мутантом произошла потеря трансплантата, причем у 5 из этих 7 имел место ФХГ. Данный паттерн гепатита В наблюдался только у пациентов с мутантным вирусом [73]. J.W. Fang и соавт. (1993) предположили, что мутантные штаммы ргсогое с большей вероятностью связаны с массивной репликацией вируса, потому что отсутствие HBe-антигена позволяет вирусу избежать распознавания иммунной системой [74]. Известно, что ргсогое-мутантные штаммы сохраняются после сероконверсии HBeAg в анти-HBe [75]. С. McIvor и соавт. (1994, 1995) также обсуждают роль ргсогое-мутанта в развитии фатального ФХГ у реципиентов костного мозга [62, 76]. Напротив, в наблюдении R.L. Suresh и соавт. (2001) вирус после реактивации на фоне ИС секретировал HBeAg. Терапия ламивудином оказалась неэффективной [63]. A.T. Evans и соавт. (2015) сообщают о трёх случаях ФХГ С после трансплантации гемопоэтических клеток. В одном случае имела место острая инфекция HCV, в двух других — реактивация хронической [64]. Представленные авторами наблюдения относились ко времени, когда безинтерфероновые режимы лечения гепатита С были недоступны. К сожалению, все описанные случаи ФХГ после трансплантации костного мозга, независимо от этиологии (HBV или HCV), давности инфицирования (острый или реактивация хронического гепатита), закончились фатально [62–64].

СЕРОНЕГАТИВНЫЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

В ряде случаев развитие ФХГ С не сопровождается появлением антител к HCV, что затрудняет диагностику и профилактику болезни. Одной из первых публикаций, в которой сообщалось о 4 случаях серонегативного

ФХГ С, развившегося у реципиентов почки, была работа J.K. Delladetsima и соавт. (1999) [49]. Все 4 пациента получали тройную поддерживающую ИС (азатиоприн, циклоспорин, метилпреднизолон). Время от трансплантации почки до появления признаков нарушений функции печени составило от 1 до 4 мес., до гистологического диагноза — от 3 до 11 мес. У всех реципиентов на момент трансплантации анти-HCV в крови не определялись, но на момент первой биопсии печени определялась РНК HCV. У 2 реципиентов сероконверсия в анти-HCV произошла через 3 и 31 мес. соответственно. Другие 2 реципиента умерли от сепсиса и печёночной недостаточности через 16 и 18 мес. после трансплантации, в то время как у пациентов с сероконверсией наблюдалось значительное улучшение [49]. В последующем эта же группа авторов сообщила о 17 (!) случаях трансплантации почки реципиентам, которые были серонегативными на момент трансплантации, но у которых после операции развился гепатит С различной степени тяжести [50]. В 2008 году N.J. Shores и J. Kimberly сообщили о случае ФХГ С у серонегативной пациентки, перенёвшей трансплантацию почки в 2004 году. Диагноз был поставлен только через 13 мес. после появления симптомов болезни. Пациентка потеряла оба органа и на момент публикации статьи находилась в Листе ожидания трансплантации почки и печени [53].

Своевременное распознавание серонегативного гепатита С имело значение на всех этапах развития трансплантологии. До появления ПППД орган от инфицированного HCV больного выбраковывался и не мог быть пересажен. Больные, ожидавшие почку, продолжали получать заместительную почечную терапию. После внедрения в рутинную клиническую практику ПППД трансплантация органов от инфицированных гепатитом С доноров разрешена в большинстве стран мира. Своевременное назначение этих препаратов предотвращает заражение здоровой печени реципиентов других органов или же способствует быстрому излечению начальных стадий возвратного гепатита при ТП. Отрицательные результаты анализа крови на анти-HCV у донора могут привести к запоздалой диагностике инфекции вирусом гепатита С у реципиента, которая, в свою очередь, может протекать в форме ФХГ. Мы упоминали выше наше наблюдение. Дисфункция трансплантата развивалась уже в первый месяц после ретрансплантации печени, серонегативный ФХГ С был диагностирован в конце второго месяца, а антитела к HCV появились в крови лишь через несколько месяцев после завершения эффективной противовирусной терапии (ПВТ) [70]. Источником инфицирования могут быть переливаемые компоненты крови, донорский орган или сам реципиент, имевший до трансплантации латентную или недавно приобретённую инфекцию. Важно помнить о возможности ФХГ С у серонегативных по анти-HCV больных с картиной быстро прогрессирующей холестатической дисфункции печени, развившейся на фоне ИС, причём не только в контексте трансплантации солидных органов.

КОИНФЕКЦИЯ ВИЧ

Первое сообщение о развитии тяжёлой острой печёночной недостаточности у больного с циррозом печени, коинфицированного ВИЧ, было из Университета Флориды в 1993 году. Наличие анти-HBc_{or} IgM авторы расценили как реактивацию инфекции HBV. Пациент умер от геморрагического панкреатита. При аутопсии выявлены как субмассивные некрозы паренхимы печени, так и диффузная баллонная дистрофия гепатоцитов с выраженным холестаазом и минимальными воспалительными инфильтратами [23]. Имеется еще одна публикация на французском языке, доступная в базе PubMed в виде абстракта [24]. В обоих случаях при ИГХ обнаружена выраженная экспрессия вирусных антигенов. Кажется парадоксальным, что повреждение печени, связанное с HBV, которое является иммуноопосредованным процессом, усугубляется связанным с ВИЧ иммунодефицитом [77]. Возможно, что ФХГ, как и тяжёлый хронический гепатит В, развивается не вследствие анти-HBV-специфического иммунного ответа, а из-за цитотоксического действия самого ВИЧ или ВИЧ-индуцированных мутаций в HBV, которые, в свою очередь, повышают цитотоксические свойства HBV. P.A. Revill и соавт. (2007) обнаружили новую мутацию в пресеге/core-области генома HBV, более распространённую среди людей с коинфекцией ВИЧ/HBV, чем среди моноинфицированных HBV. У коинфицированных лиц с этой мутацией содержание ДНК HBV выше, чем у людей без мутации [78].

Имеется значительное число публикаций о развитии ФХГ С у инфицированных ВИЧ реципиентов солидных органов, в первую очередь печени. Но и в отсутствие трансплантационного контекста имеются сообщения о развитии ФХГ С при коинфекции ВИЧ. Так, P.M. Rosenberg и соавт. (2002) сообщили о двух случаях ФХГ у пациентов с коинфекцией ВИЧ, у которых развилась быстро прогрессирующая печёночная недостаточность, закончившихся фатально. Уровень РНК HCV в этих случаях не был заметно повышен, это свидетельствует о том, что цитопатический эффект HCV у пациентов не был просто следствием избыточной вирусной нагрузки. Авторы высказывают интересную гипотезу о возможном быстром (в течение нескольких месяцев) развитии цирроза печени в рамках прогрессии ФХГ. Они наблюдали подобное развитие болезни у одного из своих пациентов в течение 3 мес. [25]. M.E. Eyster и соавт. (1994) сравнили уровни РНК HCV до и после сероконверсии ВИЧ у пациентов, инфицированных HCV, и обнаружили, что уровни РНК HCV были повышены в 8 раз у больных с коинфекцией ВИЧ по сравнению с моноинфекцией HCV. Кроме того, количество CD4+ Т-клеток у этих пациентов коррелировало с уровнями РНК HCV [79].

Наконец, довольно необычную патологию печени у больных инфицированных ВИЧ и HCV описали исследователи из Испании (2006). Они сообщили о 2 случаях синцитиального гигантоклеточного гепатита (СГГ), один из которых имел черты ФХГ на фоне терапии преднизона. В дополнение к гистологическим изменениям,

характерным для хронического гепатита С, печёночные балки были заменены синцитиальными гигантскими клетками с числом ядер до 30. Признаков инфекции кори (и других парамиксовирусов) или вирусов герпеса не было. Это наблюдение завершилось смертью пациента, в то время как другой больной с СГГ был успешно излечен пегилированным интерфероном и рибавирином [26].

НЕТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

Особый интерес представляют наблюдения ФХГ, развившегося вне контекста трансплантации органов и тканей. Одной из первых была публикация корейских исследователей (2000), которые сообщили о случае ФХГ В, закончившегося фатально, у 30-летнего HBsAg+ мужчины после химиотерапии острого лимфобластного лейкоза [27]. Вскоре врачи из Японии сообщили о реактивации инфекции HBV (HBsAg+/анти-HBe+) с гистологической картиной ФХГ после химиотерапии острого миелобластного лейкоза цитозин-арабинозидом[§], даунорубицином, митоксантроном и этопозидом. Пациент умер от фульминантной печёночной недостаточности (ФПН) [28]. Исследователи из Германии также сообщают о реактивации HBsAg+ /анти-HBe+ неактивного хронического гепатита В (ранее называемого вирусносительством) у больного неходжкинской лимфомой после 6 курсов терапии ритуксимабом, флударабином и циклофосфамидом с развитием ФХГ [30]. Смерть пациента наступила при явлениях септического шока на фоне тяжёлой печёночной недостаточности. Еще одним наблюдением развития ФХГ на фоне лечения неходжкинской лимфомы режимом, содержащим ритуксимаб, является сообщение из Италии (2015). На этот раз авторы наблюдали реактивацию HCV у больного хроническим гепатитом С с минимальными активностью и фиброзом до начала химиотерапии. Этот пациент получал эффективную ПВТ пегилированным интерфероном и рибавирином и умер от прогрессирования лимфомы на фоне авиремии HCV [37]. Общим для всех этих случаев является предсуществование неактивного вирусного гепатита с последующей реактивацией вирусной инфекции на фоне химиотерапии онкогематологического заболевания. Гистологическая картина во всех описанных наблюдениях соответствовала не массивным некрозам с выраженной воспалительной инфильтрацией, а ФХГ.

Первым сообщением о развитии ФХГ В после стандартной химиотерапии солидной опухоли (мелкоклеточного рака лёгкого) явилась публикация исследователей из Испании. Поражение печени манифестировало у больного без HBsAg в крови, но имевшего признаки перенесённой инфекции HBV (анти-HBc_{or}). К сожалению, наблюдение также закончилось фатально [32].

[§] ЛС не зарегистрировано в РФ.

В базе PubMed индексируется публикация на чешском языке, в абстракте которой сообщается о 4 пациентах с онкогематологическими заболеваниями, у которых реактивация гепатита В на фоне химиотерапии протекала как ФХГ. Трём из них проведена экстренная успешная ТП, с хорошей функцией печени и ремиссией гематологических заболеваний. Четвёртый пациент умер от печёночной недостаточности. Более подробно обсудить эти наблюдения не представляется возможным из-за отсутствия англоязычного варианта статьи [54].

С начала 2000-х годов стали появляться сообщения о развитии ФХГ у неонкологических пациентов. В 2004 году группа врачей из Австралии сообщила о случае реактивации хронического гепатита В у 29-летней пациентки, получавшей лечение преднизолоном (по 60 мг/сут) и хлорохином (по 250 мг/сут) по поводу смешанного заболевания соединительной ткани [31]. Развилась фатальная печёночная недостаточность, гистологическая картина соответствовала ФХГ. Авторы обсуждают потенциальную роль обоих лекарств в развитии ФХГ. Усиление репликации HBV и повышение экспрессии внутриклеточного антигена HBV в гепатоцитах на фоне терапии преднизолоном хорошо изучены. Данные о том, что хлорохин может снижать лизис инфицированных гепатоцитов путём нарушения нормального клеточного процессинга вирусных антигенов в печени, менее известны. Мы полагаем существенным обратить внимание на тот факт, что комбинация глюкокортикостероидов и гидроксихлорохина широко применялась в лечении новой коронавирусной инфекции на начальных этапах изучения этого заболевания.

Первым сообщением о развитии ФХГ С, не связанного с трансплантацией или ВИЧ, который наблюдался у пациента с хроническим гепатитом С, была публикация исследователей из Канады (2007) [36]. На фоне лечения гломерулонефрита циклофосфамидом (по 150 мг/сут внутрь) и глюкокортикостероидами («пульс-терапия» внутривенно с последующим приёмом преднизолона по 50 мг/сут внутрь) развилась клиническая картина тяжёлого гепатита с гистологическими признаками ФХГ. Больной умер от печёночной недостаточности. Авторы подчеркивают возможность смены паттерна болезни с хронического гепатита на ФХГ на фоне ИС-терапии аутоиммунного заболевания. Исследователи из Японии также полагают, что особенности реактивности иммунной системы, вызванные манифестировавшей системной красной волчанкой, могли изменить течение инфекции HCV у наблюдаемого ими пожилого пациента с «конвенционного» хронического гепатита на ФХГ на фоне цирроза печени [35].

Наше внимание привлекло сообщение врачей из Турции (2014), которые наблюдали развитие быстро прогрессирующей печёночной недостаточности на фоне реактивации инфекции HBV у 55-летней больной ревматоидным артритом после 5 мес. терапии низкими дозами преднизолона (по 10 мг/сут) и метотрексата (по 15 мг/нед.). Лечение ламивудином с одновременной отменой метотрексата

и преднизолона оказалось неэффективным. К счастью, данное наблюдение закончилось успешной ТП от посмертного донора. В публикации авторами приведены не только микрофотографии гистологических изменений ткани печени, характерных для ФХГ, но и фото макропрепарата удалённой печени с ярко выраженным холестазом без признаков узловой перестройки [33].

В последние годы стали появляться сообщения о развитии ФХГ в рамках острой инфекции HBV или HCV. Исследователи из Индии (2019) сообщили о случае острого гепатита В (анти-HBcог IgM+), который у больного с хронической алкогольной интоксикацией приобрёл черты ФХГ. Диагноз подтверждён гистологически. Лечение тенофовиром оказалось неэффективным. Пациент умер на 38-й день наблюдения, не дождавшись ТП [20]. Группа врачей из Бостона (США) наблюдала острый гепатит С (генотип 1а) без предшествующего хронического гепатита у пожилого пациента, который получал по 25 мг преднизолона по поводу демиелинизирующей полинейропатии. Лечение grazoprevиром и элбасвиром оказалось неэффективным, и пациент умер через 12 дней после начала терапии. Гистологическая картина соответствовала ФХГ [34].

Нам удалось найти 3 сообщения о развитии ФХГ у иммунокомпетентных пациентов. Врачи из Австралии сообщили о реактивации инфекции HBV у 60-летнего пациента, длительно получавшего терапию аналогами нуклеозидов (АН), с 2006 года — адефовир[®], с 2015 года добавлен телбивудин, в 2017 году отменён адефовир[®], после чего развилась клиническая картина ФХГ, подтверждённая гистологически. Телбивудин был отменён, и начата комбинированная терапия энтекавиром и тенофовиром, оказавшаяся безуспешной. К счастью, была проведена ТП с хорошим результатом. В обсуждении авторы высказывают предположение, что картина ФХГ с развитием ФПН связана с развитием лекарственной устойчивости на фоне смены противовирусных препаратов [19]. О случае спонтанного обострения хронического гепатита В с гистологической картиной ФХГ, закончившегося фатально, у больного, получающего лечение программным гемодиализом, сообщили P.N. Wong и соавт. (2006) [22]. Имеется также публикация на японском языке, индексируемая в базе PubMed и доступная только в виде абстракта, о развитии ФХГ С у 71-летней пациентки [21].

Сообщений о ФХГ в рамках инфекций HBV или HCV вне контекста трансплантации или ВИЧ не так много. Это может быть связано с плохим знанием врачами данной патологии или с отсутствием гистологического исследования ткани печени у больных с реактивацией инфекционного гепатита на фоне противовоспалительной терапии аутоиммунных болезней. К сожалению, все описанные в литературе случаи закончились фатально, либо была выполнена ТП. Даже в современных условиях, когда широко доступны эффективные препараты для контроля над инфекцией HBV и эрадикации инфекции HCV, противовирусная терапия ФХГ не всегда оказывается успешной. Мы полагаем, что имеет место недостаточная диагностика

(гиподиагностика) ФХГ как у больных после трансплантации костного мозга или солидных органов, так и в популяции больных, получающих разного рода ИС-терапию, а также у инфицированных ВИЧ пациентов.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Одним из первых сообщений о применении ламивудина для лечения ФХГ В у реципиента почки является работа А.М. Brind и соавт. (1998). Несмотря на достигнутый контроль над репликацией вируса, у пациента развилась ФПН, потребовавшая ТП [43]. Имеются единичные сообщения об успешном восстановлении функции печени у реципиентов почки, у которых острый вирусный гепатит В протекал как ФХГ [29, 46]. Высокая частота развития лекарственной устойчивости к ламивудину привела в настоящее время к отказу от его широкого использования в качестве первой линии ПВТ гепатита В. К.М. Walsh и соавт. (2001) описали случай успешного применения адефовира[®] в лечении ФХГ у реципиента печени, получавшего комбинированную профилактику специфическим иммуноглобулином (НВIG) и ламивудином на протяжении 15 мес. после ТП. Эффективность адефовира[®] в отношении устойчивых к ламивудину вариантов вируса понятна, но интересна утрата профилактической эффективности НВIG после появления устойчивого к ламивудину варианта НВV. В удалённой печени этого пациента, не получавшего до ТП никаких АН, имелось 5–10% гепатоцитов, в которых при ИГХ выявлялся НВsAg. Через 10 мес. после ТП и применения ламивудина в крови реципиента стал выявляться НВsAg (при ИГХ — уже в 50% гепатоцитов, а НВсoгAg — в 30% ядер и в цитоплазме гепатоцитов). Наконец, на 15-м мес. после ТП развилась желтуха. После успешной терапии адефовиром[®] НВsAg перестал обнаруживаться при ИГХ, в то время как НВсoгAg был обнаружен в отдельных ядрах гепатоцитов, но не в цитоплазме [80]. С.М. Lo и соавт. (2004) сообщают о 2 наблюдениях ФХГ у реципиентов печени, получавших противовирусную профилактику ламивудином. К сожалению, эта группа врачей не применяла НВIG до появления резистентных к ламивудину штаммов, что привело к ретрансплантации печени, после которой была назначена комбинированная профилактика адефовиром[®] и НВIG [81]. Как мы уже упоминали, в связи с введением в рутинную клиническую практику комбинированной профилактики возврата НВV (НВIG и современные АН), развитие ФХГ В в когорте реципиентов солидных органов стало редкостью, поэтому оценить эффективность энтекавира или тенофовира в лечении ФХГ В не представляется возможным. Отдельные случаи применения тенофовира вне контекста трансплантации не увенчались успехом [20].

Случаи ФХГ, наблюдающиеся как вариант течения возвратного гепатита В или С у реципиентов печени, несомненно, являются наиболее изученными. В 2010 году Т.К. Narang и соавт. опубликовали систематический обзор, включивший 30 публикаций случаев и серий случаев

ФХГ С у реципиентов печени [72]. Единственным возможным вариантом ПВТ в это время была комбинация интерферона (стандартного или пегилированного) и рибавирина. Среди 42 реципиентов, получавших ПВТ, у 13 зафиксированы биохимический и/или вирусологический ответы, в 3 случаях проведена ретрансплантация печени, 19 реципиентов умерли, в 7 случаях исход не сообщался авторами. Мы первыми в России сообщили об успешном случае излечения реципиента печени от ФХГ С монотерапией пегилированным интерфероном [17].

С внедрением в клиническую практику ПППД эффективность ПВТ и прогноз реципиентов печени значительно улучшились. V. Leroу и соавт. (2015) проспективно изучали эффективность комбинации софосбувира и даклатавира у 15 реципиентов печени с ФХГ С, получавших ПВТ в течение 24 нед. Во всех случаях был зафиксирован полный клинический и вирусологический ответ, ретрансплантация не проводилась [82]. В том же году X. Fornis и соавт. опубликовали анализ случаев 11 реципиентов печени с ФХГ С, включённых в исследования SOLAR-1,2, получавших соответственно комбинацию софосбувира и ледипасвира с рибавирином на протяжении 12 ($n=7$) или 24 ($n=4$) нед. Эрадикация вируса получена у всех 11 реципиентов, в большинстве случаев наблюдалось клиническое улучшение [83]. Комбинация симепревира[®], софосбувира и рибавирина также привела к достижению эрадикации вируса у 13 реципиентов печени с ФХГ С генотипа 1 [84].

К сожалению, современные пангенотипные комбинации ПППД в лечении ФХГ С проспективно не изучались, имеются лишь отдельные наблюдения. Так, авторы из Италии опубликовали 2 случая успешного применения комбинации глекапревира и пибрентасвира в течение 16 нед. после неудачной первой попытки применения софосбувира и велпатавира на протяжении 12 нед. Следует отметить, что в обоих случаях ФХГ развился в рамках коинфекции HCV и ВИЧ у реципиентов печени [85]. В нашем наблюдении неэффективной оказалась комбинация софосбувира и даклатавира, которую пациентка, инфицированная вирусом генотипа 2, получала 16 нед. Комбинация глекапревира и пибрентасвира, назначенная в качестве второй линии ПВТ, привела к успеху [70]. К сожалению, у реципиента почки, о котором сообщают авторы из Японии, ФХГ протекал очень быстро и комбинация глекапревира и пибрентасвира к успеху не привела. Пациент умер при явлениях печёночной недостаточности [57].

Анекдотическим представляется выздоровление от ФХГ, которое было достигнуто у реципиента почки случайно, на фоне инфузии аллогенных стволовых клеток (СК), проведённой после полной отмены ИС с целью предотвращения отторжения трансплантата почки. В данном случае на фоне ФХГ С у больного развился спонтанный бактериальный перитонит и лёгочная инфекция, что потребовало отмены ИС и назначения антибиотиков. Была проведена инфузия аллогенных гемопоэтических СК, чтобы вызвать у реципиента гемопоэтический химеризм

и толерантность к трансплантату почки. Наиболее вероятно, что эрадикация РНК HCV у этого пациента явилась результатом восстановления противовирусного иммунного ответа после прекращения приёма иммуносупрессантов. Авторы обсуждают и другие механизмы, участвующие в выздоровлении, такие как трансдифференцировка СК в функциональные гепатоциты и/или паракринные эффекты, которые способствуют регенерации печени и подавляют местное воспаление [56].

Несмотря на успехи в эрадикации вируса, которая достигается у большинства реципиентов печени с ФХГ С, фиброз регрессирует только у половины из них. При проведении повторной биопсии трансплантата через 12 мес. после получения стойкого вирусологического ответа E. Maugò и соавт. (2018) обнаружили цирроз у 2 (17%) из 12 обследованных реципиентов [86]. Французскими врачами получены еще более печальные результаты. При анализе повторных гистологических исследований, проведённых всего через полгода после завершения ПВТ (медиана — 5,3 (0,6–7,4) мес.), установлено, что у 17 реципиентов печени, перенёвших ФХГ, эффективно излеченный ПППД, стадия фиброза увеличилась у 10 больных (59%). У 6 пациентов был выявлен цирроз печени (35%). Хроническое отторжение трансплантата развилось у 4 (23,5%) пациентов. Авторы пришли к заключению: при эрадикации вируса у пациентов с ФХГ после ТП прогрессирование фиброза наблюдалось у половины пациентов, что требует мониторинга выраженности фиброза, несмотря на излечение от HCV [87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление и последующее широкое внедрение в рутинную клиническую практику современных противовирусных препаратов для лечения инфекций HBV и HCV позволили вопрос о характере течения инфекционного гепатита перевести в разряд второстепенных. Контроль над репликацией (HBV) или эрадикация (HCV) вируса из организма достигается у большинства пациентов. Исключением остается небольшая группа больных с быстро прогрессирующим течением гепатита и развитием ФПН. Чаще такое течение наблюдается на фоне применения ИС-препаратов, но может иметь место в самых разнообразных клинических ситуациях. Наиболее типичной гистологической картиной в таких случаях являются массивные некрозы и выраженная воспалительная реакция. Однако имеется подгруппа больных с быстро прогрессирующим вирусным гепатитом, у которых под клинической маской ФПН скрывается принципиально иная гистологическая картина, получившая название ФХГ. Мы проанализировали публикации, сообщающие о реактивации HBV или HCV с развитием ФПН. Результаты гистологического исследования по понятным причинам сообщаются редко, иногда авторы приводят данные аутопсии. Именно поэтому даже при холестатическом паттерне болезни ФХГ распознаётся редко. Проведённый нами анализ литературы

показал, что, несмотря на наличие эффективной ПВТ, исходы ФХГ не всегда благоприятны. В настоящее время подобное течение гепатита у реципиентов солидных органов, в первую очередь печени, имеет шансы закончиться благополучно для пациента. Для больных из других групп риска развитие ФХГ часто является фатальным.

Интересны наблюдения ФХГ, не связанного с вирусами гепатита В и С. Отсутствие у этих пациентов инфекций HBV и HCV (а также HAV, HEV) при характерной гистологической картине болезни печени позволяет предполагать универсальный характер развития патологических изменений в печени, описанных как ФХГ, в условиях ИС под воздействием различных инфекционных агентов.

В настоящее время в связи с появлением большого количества лекарств, избирательно действующих на иммунную систему, развитием новых направлений медицины в гематологии, ревматологии, онкологии, трансплантологии, инфекционных болезнях, врачи этих специальностей всё чаще сталкиваются с неожиданно тяжёлыми формами поражения печени на фоне проводимой специфической терапии. Мы полагаем, что имеет место недооценка врачами, не работающими непосредственно в Центрах трансплантации печени, возможности развития ФХГ у больных с вирусными гепатитами В и С в клинике как инфекционных, так и внутренних болезней.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы, и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: В.Е. Сюткин — разработка концепции, анализ литературных источников, написание и подготовка текста к публикации; В.П. Чуланов — анализ литературных источников, написание текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. V.E. Syutkin — concept development, analysis of literary sources, writing and preparation of text for publication; V.P. Chulanov — analysis of literary sources, writing the text of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance // *Hepatology*. 2018. Vol. 67, N 4. P. 1560–1599. doi: 10.1002/hep.29800
2. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // *J Hepatol*. 2017. Vol. 67, N 2. P. 370–398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
3. Сюткин В.Е., Андрейцева О.И., Козлова А.В., Чжао А.В. Инфекция HBV, возникающая de novo у лиц, перенёсших трансплантацию печени в связи с заболеванием, не связанным с вирусным гепатитом В (анализ серии случаев) // *Инфекционные болезни*. 2009. Т. 7, № 4. С. 75–79. EDN: MBDFHV
4. Lenggenhager D., Weber A. Hepatitis E Virus and the Liver: Clinical Settings and Liver Pathology // *Gastroenterology Clinics of North America*. 2017. Vol. 46, N 2. P. 393–407. doi: 10.1016/j.gtc.2017.01.010
5. Davies S.E., Portmann B.C., O'Grady J.G., et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis // *Hepatology*. 1991. Vol. 13, N 1. P. 150–157.
6. O'Grady J.G., Smith H.M., Davies S.E., et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications // *J Hepatol*. 1992. Vol. 14, N 1. P. 104–111. doi: 10.1016/0168-8278(92)90138-f
7. Schluger L.K., Sheiner P.A., Thung S.N., et al. Severe recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation // *Hepatology*. 1996. Vol. 23, N 5. P. 971–976. doi: 10.1002/hep.510230505
8. Lim H.L., Lau G.K., Davis G.L., Dolson D.J., Lau J. Y. Cholestatic hepatitis leading to hepatic failure in a patient with organ-transmitted hepatitis C virus infection // *Gastroenterology*. 1994. Vol. 106, N 1. P. 248–251. doi: 10.1016/s0016-5085(94)95829-7
9. Duseja A., Nada R., Kalra N., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis-like syndrome in a hepatitis B virus and hepatitis C virus-negative renal transplant recipient: a case report with autopsy findings // *Tropical Gastroenterology*. 2003. Vol. 24, N 1. P. 31–34.
10. Agarwal S.K., Kalra V., Dinda A., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in renal transplant recipient with CMV infection: a case report // *International Urology and Nephrology*. 2004. Vol. 36, N 3. P. 433–435. doi: 10.1007/s11255-004-6196-9
11. Duseja A., Das A., Chawla Y.K., Bhansali A., Sakhuja V. Clinicopathological conference: fibrosing cholestatic hepatitis presenting as subacute hepatic failure in a non-transplant patient // *Dig Dis Sci*. 2009. Vol. 54, N 11. P. 2341–2345. doi: 10.1007/s10620-009-0878-1
12. Muñoz de Bustillo E., Benito A., Colina F., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis-like syndrome in hepatitis B virus-negative and hepatitis C virus-negative renal transplant recipients // *Am J Kidney Dis*. 2001. Vol. 38, N 3. P. 640–645. doi: 10.1053/ajkd.2001.26902
13. Shan Y.S., Lee P.C., Wang J.R., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis possibly related to persistent parvovirus B19 infection in a renal transplant recipient // *Nephrol Dial Transplant*. 2001. Vol. 16, N 12. P. 2420–2422. doi: 10.1093/ndt/16.12.2420
14. Longerich T., Haferkamp K., Tox U., Schirmacher P. Acute liver failure in a renal transplant patient caused by adenoviral hepatitis superimposed on a fibrosing cholestatic hepatitis B // *Human Pathology*. 2004. Vol. 35, N 7. P. 894–897. doi: 10.1016/j.humpath.2004.04.004
15. Xiao S.Y., Lu L., Wang H.L. Fibrosing cholestatic hepatitis: clinicopathologic spectrum, diagnosis and pathogenesis // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2008. Vol. 1, N 5. P. 396–402.
16. Hori T., Onishi Y., Kamei H., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis C in post-transplant adult recipients of liver transplantation // *Ann Gastroenterol*. 2016. Vol. 29, N 4. P. 454–459. doi: 10.20524/aog.2016.0069
17. Чжао А.В., Андрейцева О.И., Сюткин В.Е., и др. Успех ранней противовирусной монотерапии пегилированным интерфероном альфа-2а посттрансплантационного фиброзирующего холестатического гепатита С (клиническое наблюдение) // *Трансплантология*. 2011. № 2-3. С. 69–74. doi: 10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-69-74
18. De Vera M.E., Dvorchik I., Tom K., et al. Survival of liver transplant patients coinfecting with HIV and HCV is adversely impacted by recurrent hepatitis C // *Am J Transplant*. 2006. Vol. 6, N 12. P. 2983–2993. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01546.x
19. Sutherland N., Li Wai Suen C.F.D., Mills C., Lokan J., Sinclair M. Fibrosing Cholestatic Hepatitis-Like Syndrome in an Immunocompetent Patient With an Acute Flare of Chronic Hepatitis B // *Hepatology*. 2019. Vol. 70, N 4. P. 1480–1483. doi: 10.1002/hep.30763
20. Philips C.A., Paramaguru R., Rajesh S., et al. An unusual cause of acute-on-chronic liver failure // *Indian Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 38, N 3. P. 278–279. doi: 10.1007/s12664-019-00963-6
21. Akagi H., Mizuki A., Tominaga T., et al. [Acute hepatitis C infection with prolonged intrahepatic cholestasis and remarkable progression of fibrosis mimicking fibrosing cholestatic hepatitis] // *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2014. Vol. 111, N 6. P. 1141–1148.
22. Wong P.N., Fung T.T., Chan A.N., et al. Unusual case of hepatic cholestasis resembling fibrosing cholestatic hepatitis in a dialysis patient with chronic hepatitis B infection // *J Gastroenterol Hepatol*. 2006. Vol. 21, N 10. P. 1635–1637. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04340.x
23. Fang J.W., Wright T.L., Lau J.Y. Fibrosing cholestatic hepatitis in patient with HIV and hepatitis B // *Lancet*. 1993. Vol. 342, N 8880. P. 1175. doi: 10.1016/0140-6736(93)92160-u
24. Poulet B., Chapel F., Dény P., et al. Hépatite cholestatique et fibrosante par réactivation virale B au cours du SIDA // *Annales de pathologie*. 1996. Vol. 16, N 3. P. 188–191.
25. Rosenberg P.M., Farrell J.J., Abraczinskas D.R., et al. Rapidly progressive fibrosing cholestatic hepatitis-hepatitis C virus in HIV coinfection // *Am J Gastroenterol*. 2002. Vol. 97, N 2. P. 478–483. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05459.x
26. Moreno A., Moreno A., Pérez-Elías M.J., et al. Syncytial giant cell hepatitis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: 2 cases and review of the literature // *Human pathology*. 2006. Vol. 37, N 10. P. 1344–1349. doi: 10.1016/j.humpath.2006.05.003
27. Lee H.K., Yoon G.S., Min K.S., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis: a report of three cases // *J Korean Med Sci*. 2000. Vol. 15, N 1. P. 111–114. doi: 10.3346/jkms.2000.15.1.111
28. Kojima H., Abei M., Takei N., et al. Fatal reactivation of hepatitis B virus following cytotoxic chemotherapy for acute myelogenous leukemia: fibrosing cholestatic hepatitis // *Eur J Haematol*. 2002. Vol. 69, N 2. P. 101–104. doi: 10.1034/j.1600-0609.2002.02719.x

- 29.** Jung S., Lee H.C., Han J.M., et al. Four cases of hepatitis B virus-related fibrosing cholestatic hepatitis treated with lamivudine // *J Gastroenterol Hepatol.* 2002. Vol. 17, N 3. P. 345–350. doi: 10.1046/j.1440-1746.2002.02600.x
- 30.** Wasmuth J.-C., Fischer H.-P., Sauerbruch T., Dumoulin F.L. Fatal acute liver failure due to reactivation of hepatitis B following treatment with fludarabine/cyclophosphamide/rituximab for low grade non-Hodgkin's lymphoma // *Eur J Med Res.* 2008. Vol. 13, N 10. P. 483–486.
- 31.** Zanati S.A., Locarnini S.A., Dowling J.P., et al. Hepatic failure due to fibrosing cholestatic hepatitis in a patient with pre-surface mutant hepatitis B virus and mixed connective tissue disease treated with prednisolone and chloroquine // *J Clin Virol.* 2004. Vol. 31, N 1. P. 53–57. doi: 10.1016/j.jcv.2004.02.013
- 32.** Ceballos-Viro J., López-Picazo J.M., Pérez-Gracia J.L., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis following cytotoxic chemotherapy for small-cell lung cancer // *World J Gastroenterol.* 2009. Vol. 15, N 18. P. 2290–2292. doi: 10.3748/wjg.15.2290
- 33.** Topaloglu S., Calik A., Kalayci O., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis after methotrexate and prednisone therapy for rheumatoid arthritis // *Exp Clin Transplant.* 2014. Vol. 12, Suppl. 1. P. 95–97.
- 34.** Nassar A.H., Abdul-Jawad B.M., Barnes D.S. Hepatic Failure Due to Cholestatic Hepatitis C in an Immunosuppressed Patient Treated With Elbasvir and Grazeprevir // *ACG Case Reports Journal.* 2018. Vol. 5. P. e6. doi: 10.14309/crj.2018.6
- 35.** Morii K., Hatono T., Yokoyama M., et al. Fibrosing Cholestatic Hepatitis C in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus // *J Gastroenterol Hepatol Res.* 2012. Vol. 1, N 8. P. 165–170.
- 36.** Saleh F., Ko H.H., Davis J.E., et al. Fatal hepatitis C associated fibrosing cholestatic hepatitis as a complication of cyclophosphamide and corticosteroid treatment of active glomerulonephritis // *Ann Hepatol.* 2007. Vol. 6, N 3. P. 186–189.
- 37.** Pellicelli A.M., D'ambrosio C., Dessanti M.L., et al. Cholestatic hepatitis C after chemotherapy containing rituximab in diffuse large B cell lymphoma // *Ann Hepatol.* 2015. Vol. 14, N 5. P. 756–761.
- 38.** Chen C.H., Chen P.J., Chu J.S., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in a hepatitis B surface antigen carrier after renal transplantation // *Gastroenterology.* 1994. Vol. 107, N 5. P. 1514–1518. doi: 10.1016/0016-5085(94)90557-6
- 39.** Hung Y.B., Liang J.T., Chu J.S., Chen K.M., Lee C.S. Fulminant hepatic failure in a renal transplant recipient with positive hepatitis B surface antigens: a case report of fibrosing cholestatic hepatitis // *Hepatogastroenterology.* 1995. Vol. 42, N 6. P. 913–918.
- 40.** Booth J.C., Goldin R.D., Brown J.L., Karayiannis P., Thomas H.C. Fibrosing cholestatic hepatitis in a renal transplant recipient associated with the hepatitis B virus precore mutant // *J Hepatol.* 1995. Vol. 22, N 4. P. 500–503. doi: 10.1016/0168-8278(95)80116-2
- 41.** Al Faraidy K., Yoshida E.M., Davis J.E., et al. Alteration of the dismal natural history of fibrosing cholestatic hepatitis secondary to hepatitis B virus with the use of lamivudine // *Transplantation.* 1997. Vol. 64, N 6. P. 926–928. doi: 10.1097/00007890-199709270-00024
- 42.** Lam P.W., Wachs M.E., Somberg K.A., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in renal transplant recipients // *Transplantation.* 1996. Vol. 61, N 3. P. 378–381. doi: 10.1097/00007890-199602150-00008
- 43.** Brind A.M., Bennett M.K., Bassendine M.F. Nucleoside analogue therapy in fibrosing cholestatic hepatitis — a case report in an HBsAg positive renal transplant recipient // *Liver.* 1998. Vol. 18, N 2. P. 134–139. doi: 10.1111/j.1600-0676.1998.tb00139.x
- 44.** Waguri N., Ichida T., Fujimaki R., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis after living related-donor renal transplantation // *J Gastroenterol Hepatol.* 1998. Vol. 13, N 11. P. 1133–1137. doi: 10.1111/j.1440-1746.1998.tb00589.x
- 45.** Toth C.M., Pascual M., Chung R.T., et al. Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation: response to interferon-alpha therapy // *Transplantation.* 1998. Vol. 66, N 9. P. 1254–1258. doi: 10.1097/00007890-199811150-00023
- 46.** Chan T.M., Wu P.C., Li F.K., et al. Treatment of fibrosing cholestatic hepatitis with lamivudine // *Gastroenterology.* 1998. Vol. 115, N 1. P. 177–181. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70380-4
- 47.** Zylberberg H., Carnot F., Mamzer M.F., et al. Hepatitis C virus-related fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation // *Transplantation.* 1997. Vol. 63, N 1. P. 158–160. doi: 10.1097/00007890-199701150-00029
- 48.** Muñoz De Bustillo E., Ibarrola C., Colina F., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in hepatitis C virus-infected renal transplant recipients // *J Am Soc Nephrol.* 1998. Vol. 9, N 6. P. 1109–1113. doi: 10.1681/ASN.V961109
- 49.** Delladetsima J.K., Boletis J.N., Makris F., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in renal transplant recipients with hepatitis C virus infection // *Liver Transpl Surg.* 1999. Vol. 5, N 4. P. 294–300. doi: 10.1002/lt.500050417
- 50.** Delladetsima I., Psychogiou M., Sypsa V., et al. The course of hepatitis C virus infection in pretransplantation anti-hepatitis C virus-negative renal transplant recipients: a retrospective follow-up study // *Am J Kidney Dis.* 2006. Vol. 47, N 2. P. 309–316. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.11.008
- 51.** Boletis J.N., Delladetsima J.K., Makris F., et al. Cholestatic syndromes in renal transplant recipients with HCV infection // *Transpl Int.* 2000. Vol. 13, Suppl. 1. P. S375–S379. doi: 10.1007/s001470050365
- 52.** Hooda A.K., Puri P., Narula A.S., et al. Hepatitis C virus-related fibrosing cholestatic hepatitis in a renal transplant recipient // *Indian J Gastroenterol.* 2006. Vol. 25, N 6. P. 308–309.
- 53.** Shores N.J., Kimberly J. Seronegative hepatitis C-related fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplant: a case report and review of the literature // *NDT Plus.* 2008. Vol. 1, N 4. P. 241–243. doi: 10.1093/ndtplus/sfn027
- 54.** Honsová E., Sperl J. Fibrotizující cholestatická hepatitida — onemocnění nejen transplantovaných pacientů // *Ceskoslovenska patologie.* 2011. Vol. 47, N 2. P. 55–58.
- 55.** Siddiqui A.R., Abbas Z., Luck N.H., et al. Experience of fibrosing cholestatic hepatitis with hepatitis C virus in kidney transplant recipients // *Transplant Proc.* 2012. Vol. 44, N 3. P. 721–724. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.12.019
- 56.** Li D.L., Fang J., Zheng Z., Wu W., Wu Z. Successful treatment of fibrosing cholestatic hepatitis following kidney transplantation with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report // *Medicine.* 2015. Vol. 94, N 5. P. e480. doi: 10.1097/MD.0000000000000480
- 57.** Shinzato T., Kubo T., Shimizu T., Nanmoku K., Yagisawa T. Fibrosing cholestatic hepatitis in a kidney transplant recipient with hepatitis C virus // *CEN Case Reports.* 2019. Vol. 8, N 2. P. 101–105. doi: 10.1007/s13730-018-0374-6
- 58.** Kapila N., Al-Khallowfi K., Bejarano P.A., Vanatta J.M., Zervos X.B. Fibrosing cholestatic hepatitis after kidney transplantation from HCV-viremic donors to HCV-negative recipients: A unique complication

- in the DAA era // *Am J Transplant*. 2020. Vol. 20, N 2. P. 600–605. doi: 10.1111/ajt.15583
59. Delgado J., Muñoz de Bustillo E., Ibarrola C., et al. Hepatitis C virus-related fibrosing cholestatic hepatitis after cardiac transplantation: is azathioprine a contributory factor? // *J Heart Lung Transplant*. 1999. Vol. 18, N 6. P. 607–610. doi: 10.1016/s1053-2498(98)00019-9
60. Ong J.P., Barnes D.S., Younossi Z.M., et al. Outcome of de novo hepatitis C virus infection in heart transplant recipients // *Hepatology*. 1999. Vol. 30, N 5. P. 1293–1298. doi: 10.1002/hep.510300519
61. Liu C.-H., Chen Y.-S., Wang S.-S., Kao J.-H. Treatment of de novo hepatitis C virus-related fibrosing cholestatic hepatitis after orthotopic heart transplantation by ledipasvir and sofosbuvir // *J Formos Med Assoc*. 2017. Vol. 116, N 5. P. 407–409. doi: 10.1016/j.jfma.2016.12.005
62. Mclvor C., Morton J., Bryant A., et al. Fatal reactivation of precore mutant hepatitis B virus associated with fibrosing cholestatic hepatitis after bone marrow transplantation // *Ann Intern Med*. 1994. Vol. 121, N 4. P. 274–275. doi: 10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00007
63. Suresh R.L., Merican I., Chang K.M., Yong S.M., Purusothaman V. Cholestatic fibrosing hepatitis and hepatitis B after bone marrow transplantation // *The Medical Journal of Malaysia*. 2001. Vol. 56, N 4. P. 508–511.
64. Evans A.T., Loeb K.R., Shulman H.M., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis C after hematopoietic cell transplantation: report of 3 fatal cases // *The American Journal of Surgical Pathology*. 2015. Vol. 39, N 2. P. 212–220. doi: 10.1097/PAS.0000000000000345
65. Wiesner R.H., Sorrell M., Villamil F. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C // *Liver Transpl*. 2003. Vol. 9, N 11. P. S1–S9. doi: 10.1053/jlts.2003.50268
66. Verna E.C., Abdelmessih R., Salomao M.A., et al. Cholestatic hepatitis C following liver transplantation: an outcome-based histological definition, clinical predictors, and prognosis // *Liver Transpl*. 2013. Vol. 19, N 1. P. 78–88. doi: 10.1002/lt.23559
67. Moreira R.K., Salomao M., Verna E.C., Brown R.S. Jr., Lefkowitz J.H. The Hepatitis Aggressiveness Score (HAS): a novel classification system for post-liver transplantation recurrent hepatitis C // *The American Journal of Surgical Pathology*. 2013. Vol. 37, N 1. P. 104–113. doi: 10.1097/PAS.0b013e31826a92ac
68. Berenguer M., McCaughan G. Hepatitis C virus-associated cholestatic hepatitis: we cannot seem to agree on diagnostic criteria // *Liver Transpl*. 2013. Vol. 19, N 2. P. 115–117. doi: 10.1002/lt.23580
69. Lucey M.R., Graham D.M., Martin P., et al. Recurrence of hepatitis B and delta hepatitis after orthotopic liver transplantation // *Gut*. 1992. Vol. 33, N 10. P. 1390–1396. doi: 10.1136/gut.33.10.1390
70. Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Шабалин М.В., и др. Серонегативный фиброзирующий холестатический гепатит С после ретрансплантации печени, проведённой по поводу нерезектабельных метастазов нейроэндокринного рака тонкой кишки // *Трансплантология*. 2020. Т. 12, № 4. С. 319–331. doi: 10.23873/2074-0506-2020-12-4-319-331
71. McCaughan G.W., Bowen D.G. Pathogenesis of cholestatic hepatitis C // *J Hepatol*. 2011. Vol. 54, N 2. P. 392–394. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.010
72. Narang T.K., Ahrens W., Russo M.W. Post-liver transplant cholestatic hepatitis C: a systematic review of clinical and pathological findings and application of consensus criteria // *Liver Transpl*. 2010. Vol. 16, N 11. P. 1228–1235. doi: 10.1002/lt.22175
73. Angus P.W., Locarnini S.A., McCaughan G.W., et al. Hepatitis B virus precore mutant infection is associated with severe recurrent disease after liver transplantation // *Hepatology*. 1995. Vol. 21, N 1. P. 14–18.
74. Fang J.W., Tung F.Y., Davis G.L., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in a transplant recipient with hepatitis B virus precore mutant // *Gastroenterology*. 1993. Vol. 105, N 3. P. 901–904. doi: 10.1016/0016-5085(93)90910-5
75. Bonino F., Brunetto M.R. Hepatitis B virus heterogeneity, one of many factors influencing the severity of hepatitis B // *J Hepatol*. 1993. Vol. 18, N 1. P. 5–8. doi: 10.1016/s0168-8278(05)80003-0
76. Cooksley W.G., Mclvor C.A. Fibrosing cholestatic hepatitis and HBV after bone marrow transplantation // *Biomed Pharmacother*. 1995. Vol. 49, N 3. P. 117–124. doi: 10.1016/0753-3322(96)82604-7
77. Thio C.L. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection // *Hepatology*. 2009. Vol. 49, Suppl. 5. P. S138–S145. doi: 10.1002/hep.22883
78. Revill P.A., Littlejohn M., Ayres A., et al. Identification of a novel hepatitis B virus precore/core deletion mutant in HIV/hepatitis B virus co-infected individuals // *AIDS*. 2007. Vol. 21, N 13. P. 1701–1710. doi: 10.1097/QAD.0b013e32826fb305
79. Eyster M.E., Fried M.W., Di Bisceglie A.M., Goedert J.J. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. Multicenter Hemophilia Cohort Study // *Blood*. 1994. Vol. 84, N 4. P. 1020–1023.
80. Walsh K.M., Woodall T., Lamy P., et al. Successful treatment with adefovir dipivoxil in a patient with fibrosing cholestatic hepatitis and lamivudine resistant hepatitis B virus // *Gut*. 2001. Vol. 49, N 3. P. 436–440. doi: 10.1136/gut.49.3.436
81. Lo C.-M., Cheung S.-T., Ng I.O.-L., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis secondary to precore/core promoter hepatitis B variant with lamivudine resistance: successful retransplantation with combination adefovir dipivoxil and hepatitis B immunoglobulin // *Liver Transpl*. 2004. Vol. 10, N 4. P. 557–563. doi: 10.1002/lt.20133
82. Leroy V., Dumortier J., Coilly A., et al. Efficacy of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients With Fibrosing Cholestatic Hepatitis C After Liver Transplantation // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015. Vol. 13, N 11. P. 1993–2001. doi: 10.1016/j.cgh.2015.05.030
83. Forns X., Mutimer D., Manns M., et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of fibrosing cholestatic hepatitis C after liver transplantation // *J Hepatol*. 2015. Vol. 62, Suppl. 2. P. S623–S623. doi: 10.1016/S0168-8278(15)30982-X
84. Pungpapong S., Aqel B., Leise M., et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant // *Hepatology*. 2015. Vol. 61, N 6. P. 1880–1886. doi: 10.1002/hep.27770
85. Merli M., Rossotti R., Travi G., et al. Sustained virological response with 16-week glecaprevir/pibrentasvir after failure to sofosbuvir/velpatasvir in post-transplant severe HCV recurrence in HIV // *Transpl Infect Dis*. 2019. Vol. 21, N 6. P. e13165. doi: 10.1111/tid.13165
86. Mauro E., Crespo G., Montironi C., et al. Viral eradication and fibrosis resolution in post-liver transplant cholestatic hepatitis C virus // *Liver Transpl*. 2018. Vol. 24, N 5. P. 703–707. doi: 10.1002/lt.25027
87. Coilly A., Sebah M., Fougerou-Leurent C., et al. HCV eradication does not protect from fibrosis progression in patients with fibrosing cholestatic hepatitis after liver transplantation // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2022. Vol. 46, N 9. P. 102024. doi: 10.1016/j.clinre.2022.102024

REFERENCES

1. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–1599. doi: 10.1002/hep.29800
2. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
3. Syutkin VE, Andreytzeva OA, Kozlova AV, Chzhao AV. De novo HBV infection in individuals with a history of liver transplantation due to disease not associated with viral hepatitis B (case analysis). *Infektsionnye bolezni*. 2009;7(4):75–79. (In Russ). EDN: MBDFHV
4. Lenggenhager D, Weber A. Hepatitis E Virus and the Liver: Clinical Settings and Liver Pathology. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2017;46(2):393–407. doi:10.1016/j.gtc.2017.01.010
5. Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG, et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology*. 1991;13(1):150–157.
6. O'Grady JG, Smith HM, Davies SE, et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol*. 1992;14(1):104–111. doi: 10.1016/0168-8278(92)90138-f
7. Schluger LK, Sheiner PA, Thung SN, et al. Severe recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1996;23(5):971–976. doi: 10.1002/hep.510230505
8. Lim HL, Lau GK, Davis GL, Dolson, DJ, Lau JY. Cholestatic hepatitis leading to hepatic failure in a patient with organ-transmitted hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 1994;106(1):248–251. doi: 10.1016/s0016-5085(94)95829-7
9. Duseja A, Nada R, Kalra N, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis-like syndrome in a hepatitis B virus and hepatitis C virus-negative renal transplant recipient: a case report with autopsy findings. *Tropical Gastroenterology*. 2003;24(1):31–34.
10. Agarwal SK, Kalra V, Dinda A, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in renal transplant recipient with CMV infection: a case report. *International Urology and Nephrology*. 2004;36(3):433–435. doi: 10.1007/s11255-004-6196-9
11. Duseja A, Das A, Chawla YK, Bhansali A, Sakhuja V. Clinicopathological conference: fibrosing cholestatic hepatitis presenting as subacute hepatic failure in a non-transplant patient. *Dig Dis Sci*. 2009;54(11):2341–2345. doi: 10.1007/s10620-009-0878-1
12. Muñoz de Bustillo E, Benito A, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis-like syndrome in hepatitis B virus-negative and hepatitis C virus-negative renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(3):640–645. doi: 10.1053/ajkd.2001.26902
13. Shan YS, Lee PC, Wang JR, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis possibly related to persistent parvovirus B19 infection in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(12):2420–2422. doi: 10.1093/ndt/16.12.2420
14. Longerich T, Haferkamp K, Tox U, Schirmacher P. Acute liver failure in a renal transplant patient caused by adenoviral hepatitis superimposed on a fibrosing cholestatic hepatitis B. *Human pathology*. 2004;35(7):894–897. doi: 10.1016/j.humpath.2004.04.004
15. Xiao SY, Lu L, Wang HL. Fibrosing cholestatic hepatitis: clinicopathologic spectrum, diagnosis and pathogenesis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2008;1(5):396–402.
16. Hori T, Onishi Y, Kamei H, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis C in post-transplant adult recipients of liver transplantation. *Ann Gastroenterol*. 2016;29(4):454–459. doi: 10.20524/aog.2016.0069
17. Chzhao AV, Andreitseva OI, Syutkin VE, et al. Success of early antiviral monotherapy with pegylated interferon α -2a for posttransplantation fibrosing cholestatic hepatitis C (a clinical case). *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2011;(2-3):69–74. (In Russ). doi: 10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-69-74
18. De Vera ME, Dvorchik I, Tom K, et al. Survival of liver transplant patients coinfecting with HIV and HCV is adversely impacted by recurrent hepatitis C. *Am J Transplant*. 2006;6(12):2983–2993. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01546.x
19. Sutherland N, Li Wai Suen CFD, Mills C, Lokan J, Sinclair M. Fibrosing Cholestatic Hepatitis-Like Syndrome in an Immunocompetent Patient With an Acute Flare of Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2019;70(4):1480–1483. doi: 10.1002/hep.30763
20. Philips CA, Paramaguru R, Rajesh S, et al. An unusual cause of acute-on-chronic liver failure. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2019;38(3):278–279. doi: 10.1007/s12664-019-00963-6
21. Akagi H, Mizuki A, Tominaga T, et al. [Acute hepatitis C infection with prolonged intrahepatic cholestasis and remarkable progression of fibrosis mimicking fibrosing cholestatic hepatitis]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2014;111(6):1141–1148. (In Japanese).
22. Wong PN, Fung TT, Chan AN, et al. Unusual case of hepatitic cholestasis resembling fibrosing cholestatic hepatitis in a dialysis patient with chronic hepatitis B infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(10):1635–1637. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04340.x
23. Fang JW, Wright TL, Lau JY. Fibrosing cholestatic hepatitis in patient with HIV and hepatitis B. *Lancet*. 1993;342(8880):1175. doi: 10.1016/0140-6736(93)92160-u
24. Poulet B, Chapel F, Dény P, et al. Hépatite cholestatique et fibrosante par réactivation virale B au cours du SIDA. *Annales de pathologie*. 1996;16(3):188–191. (In French).
25. Rosenberg PM, Farrell JJ, Abraczinskas DR, et al. Rapidly progressive fibrosing cholestatic hepatitis-hepatitis C virus in HIV coinfection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):478–483. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05459.x
26. Moreno A, Moreno A, Pérez-Elías MJ, et al. Syncytial giant cell hepatitis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: 2 cases and review of the literature. *Human pathology*. 2006;37(10):1344–1349. doi:10.1016/j.humpath.2006.05.003
27. Lee HK, Yoon GS, Min KS, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis: a report of three cases. *J Korean Med Sci*. 2000;15(1):111–114. doi: 10.3346/jkms.2000.15.1.111
28. Kojima H, Abei M, Takei N, et al. Fatal reactivation of hepatitis B virus following cytotoxic chemotherapy for acute myelogenous leukemia: fibrosing cholestatic hepatitis. *Eur J Haematol*. 2002;69(2):101–104. doi: 10.1034/j.1600-0609.2002.02719.x
29. Jung S, Lee HC, Han JM, et al. Four cases of hepatitis B virus-related fibrosing cholestatic hepatitis treated with lamivudine. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(3):345–350. doi: 10.1046/j.1440-1746.2002.02600.x
30. Wasmuth JC, Fischer HP, Sauerbruch T, Dumoulin FL. Fatal acute liver failure due to reactivation of hepatitis B following treatment with fludarabine/cyclophosphamide/rituximab for low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Med Res*. 2008;13(10):483–486.
31. Zanati SA, Locarnini SA, Dowling JP, et al. Hepatic failure due to fibrosing cholestatic hepatitis in a patient with pre-surface mutant hepatitis B virus and mixed connective tissue disease treated with prednisolone and chloroquine. *J Clin Virol*. 2004;31(1):53–57. doi: 10.1016/j.jcv.2004.02.013

32. Ceballos-Viro J, López-Picazo JM, Pérez-Gracia JL, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis following cytotoxic chemotherapy for small-cell lung cancer. *World J Gastroenterol.* 2009;15(18):2290–2292. doi: 10.3748/wjg.15.2290
33. Topaloglu S, Calik A, Kalayci O, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis after methotrexate and prednisone therapy for rheumatoid arthritis. *Exp Clin Transplant.* 2014;12 Suppl. 1:95–97.
34. Nassar AH, Abdul-Jawad BM, Barnes DS. Hepatic Failure Due to Cholestatic Hepatitis C in an Immunosuppressed Patient Treated With Elbasvir and Grazeprevir. *ACG Case Reports Journal.* 2018;5:e6. doi: 10.14309/crj.2018.6
35. Morii K, Hatono T, Yokoyama M, et al., Fibrosing Cholestatic Hepatitis C in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *J Gastroenterol Hepatol Res.* 2012;1(8):165–170.
36. Saleh F, Ko HH, Davis JE, et al. Fatal hepatitis C associated fibrosing cholestatic hepatitis as a complication of cyclophosphamide and corticosteroid treatment of active glomerulonephritis. *Ann Hepatol.* 2007;6(3):186–189.
37. Pellicelli AM, D'ambrosio C, Dessanti ML, et al. Cholestatic hepatitis C after chemotherapy containing rituximab in diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hepatol.* 2015;14(5):756–761.
38. Chen CH, Chen PJ, Chu JS, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in a hepatitis B surface antigen carrier after renal transplantation. *Gastroenterology.* 1994;107(5):1514–1518. doi: 10.1016/0016-5085(94)90557-6
39. Hung YB, Liang JT, Chu JS, Chen KM, Lee CS. Fulminant hepatic failure in a renal transplant recipient with positive hepatitis B surface antigens: a case report of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatogastroenterology.* 1995;42(6):913–918.
40. Booth JC, Goldin RD, Brown JL, Karayiannis P, Thomas HC. Fibrosing cholestatic hepatitis in a renal transplant recipient associated with the hepatitis B virus precore mutant. *J Hepatol.* 1995;22(4):500–503. doi: 10.1016/0168-8278(95)80116-2
41. Al Faraidy K, Yoshida EM, Davis JE, et al. Alteration of the dismal natural history of fibrosing cholestatic hepatitis secondary to hepatitis B virus with the use of lamivudine. *Transplantation.* 1997;64(6):926–928. doi: 10.1097/00007890-199709270-00024
42. Lam PW, Wachs ME, Somberg KA, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1996;61(3):378–381. doi: 10.1097/00007890-199602150-00008
43. Brind AM, Bennett MK, Bassendine MF. Nucleoside analogue therapy in fibrosing cholestatic hepatitis — a case report in an HBsAg positive renal transplant recipient. *Liver.* 1998;18(2):134–139. doi: 10.1111/j.1600-0676.1998.tb00139.x
44. Waguri N, Ichida T, Fujimaki R, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis after living related-donor renal transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998;13(11):1133–1137. doi: 10.1111/j.1440-1746.1998.tb00589.x
45. Toth CM, Pascual M, Chung RT, et al. Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation: response to interferon-alpha therapy. *Transplantation.* 1998;66(9):1254–1258. doi: 10.1097/00007890-199811150-00023
46. Chan TM, Wu PC, Li FK, et al. Treatment of fibrosing cholestatic hepatitis with lamivudine. *Gastroenterology.* 1998;115(1):177–181. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70380-4
47. Zylberberg H, Carnot F, Mamzer MF, et al. Hepatitis C virus-related fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation. *Transplantation.* 1997;63(1):158–160. doi: 10.1097/00007890-199701150-00029
48. Muñoz De Bustillo E, Ibarrola C, Colina F, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in hepatitis C virus-infected renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(6):1109–1113. doi: 10.1681/ASN.V961109
49. Delladetsima JK, Boletis JN, Makris F, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in renal transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Liver Transpl Surg.* 1999;5(4):294–300. doi: 10.1002/lt.500050417
50. Delladetsima I, Psychogiou M, Sypsa V, et al. The course of hepatitis C virus infection in pretransplantation anti-hepatitis C virus-negative renal transplant recipients: a retrospective follow-up study. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(2):309–316. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.11.008
51. Boletis JN, Delladetsima JK, Makris F, et al. Cholestatic syndromes in renal transplant recipients with HCV infection. *Transpl Int.* 2000;13 Suppl. 1:S375–S379. doi: 10.1007/s001470050365
52. Hooda AK, Puri P, Narula AS, et al. Hepatitis C virus-related fibrosing cholestatic hepatitis in a renal transplant recipient. *Indian J Gastroenterol.* 2006;25(6):308–309.
53. Shores NJ, Kimberly J. Seronegative hepatitis C-related fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplant: a case report and review of the literature. *NDT Plus.* 2008;1(4):241–243. doi: 10.1093/ndtplus/sfn027
54. Honsová E, Sperl J. Fibrotizující cholestatická hepatitida — onemocnění nejen transplantovaných pacientů. *Ceskoslovenska patologie.* 2011;47(2):55–58. (In Czech).
55. Siddiqui AR, Abbas Z, Luck NH, et al. Experience of fibrosing cholestatic hepatitis with hepatitis C virus in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2012;44(3):721–724. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.12.019
56. Li DL, Fang J, Zheng Z, Wu W, Wu Z. Successful treatment of fibrosing cholestatic hepatitis following kidney transplantation with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report. *Medicine.* 2015;94(5):e480. doi: 10.1097/MD.0000000000000480
57. Shinzato T, Kubo T, Shimizu T, Nanmoku K, Yagisawa T. Fibrosing cholestatic hepatitis in a kidney transplant recipient with hepatitis C virus. *CEN Case Reports.* 2019;8(2):101–105. doi: 10.1007/s13730-018-0374-6
58. Kapila N, Al-Khalloufi K, Bejarano PA, Vanatta JM, Zervos XB. Fibrosing cholestatic hepatitis after kidney transplantation from HCV-viremic donors to HCV-negative recipients: A unique complication in the DAA era. *Am J Transplant.* 2020;20(2):600–605. doi: 10.1111/ajt.15583
59. Delgado J, Muñoz de Bustillo E, Ibarrola C, et al. Hepatitis C virus-related fibrosing cholestatic hepatitis after cardiac transplantation: is azathioprine a contributory factor? *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(6):607–610. doi: 10.1016/s1053-2498(98)00019-9
60. Ong JP, Barnes DS, Younossi ZM, et al. Outcome of de novo hepatitis C virus infection in heart transplant recipients. *Hepatology.* 1999;30(5):1293–1298. doi: 10.1002/hep.510300519
61. Liu CH, Chen YS, Wang SS, Kao JH. Treatment of de novo hepatitis C virus-related fibrosing cholestatic hepatitis after orthotopic heart transplantation by ledipasvir and sofosbuvir. *J Formos Med Assoc.* 2017;116(5):407–409. doi: 10.1016/j.jfma.2016.12.005
62. Mcivor C, Morton J, Bryant A, et al. Fatal reactivation of precore mutant hepatitis B virus associated with fibrosing cholestatic hepatitis after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1994;121(4):274–275. doi: 10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00007
63. Suresh RL, Merican I, Chang KM, Yong SM, Purusothaman V. Cholestatic fibrosing hepatitis and hepatitis B after bone marrow transplantation. *The Medical Journal of Malaysia.* 2001;56(4):508–511.
64. Evans AT, Loeb KR, Shulman HM, Hassan S, Qiu WC, Hockenbery DM et al. Fibrosing cholestatic hepatitis C after hematopoietic cell transplantation: report of 3 fatal cases. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2015;39(2):212–220. doi: 10.1097/PAS.0000000000000345

65. Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl.* 2003;9(11):S1–S9. doi: 10.1053/jlts.2003.50268
66. Verna EC, Abdelmessih R, Salomao MA, et al. Cholestatic hepatitis C following liver transplantation: an outcome-based histological definition, clinical predictors, and prognosis. *Liver Transpl.* 2013;19(1):78–88. doi: 10.1002/lt.23559
67. Moreira RK, Salomao M, Verna EC, Brown RS Jr, Lefkowitz JH. The Hepatitis Aggressiveness Score (HAS): a novel classification system for post-liver transplantation recurrent hepatitis C. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2013;37(1):104–113. doi: 10.1097/PAS.0b013e31826a92ac
68. Berenguer M, McCaughan G. Hepatitis C virus-associated cholestatic hepatitis: we cannot seem to agree on diagnostic criteria. *Liver Transpl.* 2013;19(2):115–117. doi: 10.1002/lt.23580
69. Lucey MR, Graham DM, Martin P, et al. Recurrence of hepatitis B and delta hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Gut.* 1992;33(10):1390–1396. doi: 10.1136/gut.33.10.1390
70. Voskanyan SE, Syutkin VE, Shabalin MV, et al. Seronegative fibrosing cholestatic hepatitis C after liver retransplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2020;12(4):319–331. (In Russ). doi: 10.23873/2074-0506-2020-12-4-319-331
71. McCaughan GW, Bowen DG. Pathogenesis of cholestatic hepatitis C. *J Hepatol.* 2011;54(2):392–394. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.010
72. Narang TK, Ahrens W, Russo MW. Post-liver transplant cholestatic hepatitis C: a systematic review of clinical and pathological findings and application of consensus criteria. *Liver Transpl.* 2010;16(11):1228–1235. doi: 10.1002/lt.22175
73. Angus PW, Locarnini SA, McCaughan GW, et al. Hepatitis B virus precore mutant infection is associated with severe recurrent disease after liver transplantation. *Hepatology.* 1995;21(1):14–18.
74. Fang JW, Tung FY, Davis GL, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in a transplant recipient with hepatitis B virus precore mutant. *Gastroenterology.* 1993;105(3):901–904. doi: 10.1016/0016-5085(93)90910-5
75. Bonino F, Brunetto MR. Hepatitis B virus heterogeneity, one of many factors influencing the severity of hepatitis B. *J Hepatol.* 1993;18(1):5–8. doi: 10.1016/s0168-8278(05)80003-0
76. Cooksley WG, Mclvor CA. Fibrosing cholestatic hepatitis and HBV after bone marrow transplantation. *Biomed Pharmacother.* 1995;49(3):117–124. doi: 10.1016/0753-3322(96)82604-7
77. Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology.* 2009;49 Suppl. 5:S138–S145. doi: 10.1002/hep.22883
78. Revill PA, Littlejohn M, Ayres A et al. Identification of a novel hepatitis B virus precore/core deletion mutant in HIV/hepatitis B virus co-infected individuals. *AIDS.* 2007;21(13):1701–1710. doi: 10.1097/QAD.0b013e32826fb305
79. Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Blood.* 1994;84(4):1020–1023.
80. Walsh KM, Woodall T, Lamy P, et al. Successful treatment with adefovir dipivoxil in a patient with fibrosing cholestatic hepatitis and lamivudine resistant hepatitis B virus. *Gut.* 2001;49(3):436–440. doi: 10.1136/gut.49.3.436
81. Lo CM, Cheung ST, Ng IOL, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis secondary to precore/core promoter hepatitis B variant with lamivudine resistance: successful retransplantation with combination adefovir dipivoxil and hepatitis B immunoglobulin. *Liver Transpl.* 2004;10(4):557–563. doi: 10.1002/lt.20133
82. Leroy V, Dumortier J, Coilly A, Sebah M, Fougere-Leurent C, Radenne S et al. Efficacy of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients With Fibrosing Cholestatic Hepatitis C After Liver Transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(11):1993–2001. doi: 10.1016/j.cgh.2015.05.030
83. Forns X, Mutimer D, Manns M, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of fibrosing cholestatic hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol.* 2015;62 Suppl. 2:S623–S623. doi: 10.1016/S0168-8278(15)30982-X
84. Pungpapong S, Aql B, Leise M, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology.* 2015;61(6):1880–1886. doi: 10.1002/hep.27770
85. Merli M, Rossotti R, Travi G, et al. Sustained virological response with 16-week glecaprevir/pibrentasvir after failure to sofosbuvir/velpatasvir in post-transplant severe HCV recurrence in HIV. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(6):e13165. doi: 10.1111/tid.13165
86. Mauro E, Crespo G, Montironi C, et al. Viral eradication and fibrosis resolution in post-liver transplant cholestatic hepatitis C virus. *Liver Transpl.* 2018;24(5):703–707. doi: 10.1002/lt.25027
87. Coilly A, Sebah M, Fougere-Leurent C, et al. HCV eradication does not protect from fibrosis progression in patients with fibrosing cholestatic hepatitis after liver transplantation. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2022;46(9):102024. doi: 10.1016/j.clinre.2022.102024

ОБ АВТОРАХ

* **Сюткин Владимир Евгеньевич**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 129090, Москва,
Большая Сухаревская площадь, д. 3;
ORCID: 0000-0001-8391-5211;
eLibrary SPIN: 5011-6287;
e-mail: vladsyutkin@gmail.com

Чуланов Владимир Петрович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-6303-9293;
eLibrary SPIN: 2336-4545;
e-mail: Vladimir@Chulanov.ru

AUTHORS' INFO

* **Vladimir E. Syutkin**, MD, Dr. Sci. (Medicine);
address: 3 Bol'shaya Sukharevskaya square,
129090 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0001-8391-5211;
eLibrary SPIN: 5011-6287;
e-mail: vladsyutkin@gmail.com

Vladimir P. Chulanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-6303-9293;
eLibrary SPIN: 2336-4545;
e-mail: Vladimir@Chulanov.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author