

УДК [616.36-002-092:612.017.1]-06:616.153.96

# Аутоиммунный гепатит с аномально высоким уровнем сывороточного альфа-фетопротеина

*(Клиническое наблюдение)*

А.О. Буеверов, Е.С. Долмагамбетова

*(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)*

## Autoimmune hepatitis with abnormally high level of serum alpha-fetoprotein (Clinical case)

A.O. Bueverov, Ye.S. Dolmagambetova

**Цель публикации клинического наблюдения.** Представлен случай аномального повышения альфа-фетопротеина (АФП) у больной аутоиммунным гепатитом (АИГ) 1-го типа.

**Особенности клинического наблюдения.** У пациентки 17 лет типа дебютировал желтухой, выраженным подъемом активности трансаминаз и уровня гамма-глобулинов. Типичные, на первый взгляд, проявления АИГ сопровождались более чем 200-кратным повышением сывороточной концентрации АФП, что потребовало проведения дифференциальной диагностики с гепатоцеллюлярной карциномой. Достижение индуцированной иммуносупрессорами ремиссии привело к нормализации содержания АФП.

**Заключение.** В качестве механизма роста сывороточной концентрации АФП при активном гепатите может выступать дерепрессия соответствующего гена, которая, однако, в отсутствие опухолевого роста находится под контролем соответствующих регуляторных факторов. Более чем 200-кратное повышение уровня АФП у наблюдавшейся пациентки, быстро снизившееся до нормы под влиянием успешной иммуносупрессивной терапии, с трудом объяснимо с традиционной позиции. По-видимому, следует рассматривать индивидуальные особенности регуляции синтеза АФП, проявившиеся в условиях массивной гибели печеночной паренхимы.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, альфа-фетопротеин, лечение.

**The aim of the publication.** The case of abnormal elevation of *alpha-fetoprotein* (AFP) in a patient with *autoimmune hepatitis* (AIH) of the 1-st type is submitted.

**Features of clinical case.** At a 17 years old female patient AIH of 1-st type debuted by jaundice, severe rise of transaminase activity and level of gamma-globulins. Manifestations of AIH, at first glance were typical, accompanied by over 200-fold elevation of serum concentration of AFP that required differential diagnostics with hepatocellular carcinoma. Achievement of immunosuppressor-induced remission resulted in normalization of AFP level.

**Conclusion.** Derepression of respective gene may serve as the mechanism of serum AFP concentration increase at active hepatitis which, however, in absence of neoplastic proliferation is under control of certain regulatory factors. Over 200-fold elevation of AFP level in presented case, that rapidly decreased up to normal level under the influence of successful immune suppressive treatment, can be hard to explain from traditional point of view. Apparently, it is necessary to take into account specific features of AFP synthesis regulation, manifested at vast destruction of hepatic parenchyma.

**Key words:** autoimmune hepatitis, alpha-fetoprotein, treatment.

Буеверов Алексей Олегович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной группы НИЦ при кафедре пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки — bcl72@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова Росздрава.  
Долмагамбетова Елена Сергеевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова Росздрава

Весьма широко освещаемый в последние 10–15 лет в специализированной медицинской печати *аутоиммунный гепатит* (АИГ) до сих пор во многих случаях диагностируется на поздней стадии. Более того, порой «криптогенный» цирроз, развившийся через несколько лет после дебюта «гепатита неуточненной этиологии», при целенаправленном обследовании демонстрирует несомненные признаки патологической реакции иммунной системы на интактные печеночные антигены. АИГ рассматривается как относительно редкая болезнь: его распространенность в Европе и США составляет 3–17 случаев на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость — 0,1–1,9 случая на 100 000 [1, 3, 4, 6, 7]. В Российской Федерации количество таких пациентов, по приблизительным подсчетам, составляет 10–20 тыс. Это многократно меньше числа больных хроническими вирусными гепатитами, алкогольной болезнью печени или неалкогольным стеатогепатитом. Но, как минимум, два факта не позволяют отодвинуть АИГ «на задворки» малозначимых проблем гепатологии: 1) вероятность развития цирроза через 3 года после дебюта составляет 40–80%; 2) благодаря адекватной своевременно начатой терапии удается достичь устойчивой ремиссии у 90% больных [4, 6, 7].

Детально разработанные к настоящему времени диагностические критерии и схемы терапии далеко не во всех случаях упрощают задачи, стоящие перед клиницистом, и не всегда позволяют строго следовать общепринятым алгоритмам.

Больная Л., 17 лет, обратилась за консультацией в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова 6.04.2008 г. При обращении жалоб не предъявляла, однако при активном расспросе отмечала повышенную утомляемость на протяжении последнего месяца. В начале марта 2008 г. появились слабость, головная боль и миалгии; температура тела повысилась до 37,5 °С. Через 2 дня на фоне постепенной редукции указанной симптоматики присоединилась субиктеричность склер. С подозрением на острый вирусный гепатит госпитализирована в инфекционную больницу.

При поступлении в результатах клинического анализа крови патологии не выявлено за исключением увеличения СОЭ до 27 мм/ч. Биохимический анализ крови: активность АЛАТ повышена в 15 раз, АсАТ — в 10 раз, общий билирубин — в 4 раза за счет обеих фракций. Скрининговые маркеры вирусных гепатитов (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HCV) отрицательные. При УЗИ брюшной полости отмечены незначительная гепатомегалия, диффузные изменения печени. Предварительный диагноз: гепатит неуточненной этиологии. Проводилась дезинтоксикационная и гепатопротективная терапия,

на фоне которой наблюдался дальнейший рост активности трансаминаз: АЛАТ до 28 норм, АсАТ до 24 норм. В конце марта впервые исследованы аутоантитела и *альфа-фетопротеин* (АФП): титр антител к ядрам (ANA) составил 1:1280, к гладкой мускулатуре (ASMA) — 1:160, антитела к микросомам печени и почек 1-го типа не определялись; уровень АФП в 84 раза превышал верхнюю границу нормы (842 нг/мл). С предварительным диагнозом «аутоиммунный гепатит» пациентка была выписана с рекомендацией обратиться в клинику гепатологического профиля.

Из анамнеза жизни: родилась и проживает в Москве, студентка экономической академии; не курит, алкоголь и наркотические вещества не употребляет; из перенесенных заболеваний отмечает детские инфекции; аллергоанамнез и наследственность по заболеваниям печени не отягощены.

На момент обращения (6.04.2008 г.): состояние удовлетворительное, нормального телосложения. Кожа и слизистые оболочки субиктеричны. Лимфоузлы не пальпируются. Над легкими везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, шумы не выслушиваются, АД 115/70 мм рт. ст., пульс 76 ударов в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень на 2 см ниже края реберной дуги, уплотнена, с заостренным краем. Селезенка не пальпируется.

Клинический анализ крови: Нб 121 г/л, эр. 4,1 млн/мкл, лейкоциты 6,9 тыс./мкл (формула не изменена), тромбоциты 315 тыс./мкл, СОЭ 24 мм/ч. Общий анализ мочи и кала без патологии.

Существенные отклонения от нормы выявлены в данных биохимического анализа крови: АЛАТ 1516 ед./л (норма до 40 ед./л), АсАТ 1220 ед./л (норма до 40 ед./л),  $\gamma$ -ГТП 98 ед./л (норма до 61 ед./л), ЩФ 135 ед./л (норма до 40 ед./л), ХЭ 3930 МЕ (норма 4200–11 200 МЕ), общий билирубин 2,9 мг% (прямой 1,9 мг%, непрямой 1,0 мг%), общий белок 8,1 г%, альбумин 3,6 г%, ПИ 89%. Электрофорез белков: альбумин 42 отн.%, глобулины —  $\alpha_1$  3 отн.%,  $\alpha_2$  9 отн.%,  $\beta$  9 отн.%,  $\gamma$  37 отн.%. Иммуноглобулины: IgA 390 мг%, IgM 130 мг%, IgG 3150 мг%. Результаты повторного расширенного исследования маркеров вирусных гепатитов (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HCV IgM и IgG, HBV ДНК, HCV РНК) отрицательные. Сывороточный церулоплазмин — в пределах нормы.

Выявлены аутоантитела, типичные для АИГ 1-го типа: ANA 1:1280, ASMA 1:640. Антитела к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM-1), антитела к растворимому печеночному антигену/печеночно-панкреатическому антигену (анти-SLA/LP), перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (p-ANCA) не обнаружены. Таким образом, углубленное обследование подтверждало предварительный диагноз. Однако повторное определение сыворо-

точного АФП исключило ложноположительный результат: его концентрация составила 1224 нг/мл (норма до 6 нг/мл). В связи с нарастанием уровня АФП, несмотря на отсутствие характерной клинической симптоматики, в круг дифференциального диагноза была включена *гепатоцеллюлярная карцинома* (ГЦК).

Повторное УЗИ брюшной полости не выявило значимой динамики: сохранялось увеличение печени на 1,5–2,5 см с участками гипер- и гипохогенной паренхимы без видимых очаговых образований.

Выполнены магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная холангиография. Заключение: признаки диффузного поражения печени. Данных о наличии образований печени и желчных протоков не получено. С целью установления диагноза и уточнения выраженности изменений печеночной паренхимы решено провести пункционную биопсию печени.

Результаты биопсии (16.04.2008 г.): относительно сохранно около 50% гепатоцитов; гепатоциты в состоянии гидропической, в меньшей степени жировой дистрофии. В дольках выраженная воспалительная инфильтрация, преимущественно по ходу синусоидов. Портальные тракты резко расширены за счет выраженной лимфоидной инфильтрации со значительной примесью плазматических клеток, небольшим количеством эозинофилов. Имеются мостовидные некрозы. Слабовыраженный некроз портальных трактов (рис. 1, 2). *Индекс гистологической активности* (ИГА) 14 баллов (6 + 4 + 4), *индекс фиброза* (ИФ) 1 балл. Заключение: изменения печени не противоречат диагнозу «аутоиммунный гепатит высокой степени активности».

Таким образом, в результате обследования данных, подтверждающих наличие ГЦК, не получе-

но. Сформулирован диагноз: аутоиммунный гепатит 1-го типа с высокой гистологической активностью (ИГА 14 баллов, ИФ 1 балл). Согласно критериям Международной группы по изучению АИГ, сумма баллов составила 21, что соответствует определенному диагнозу. В соответствии с принципами лечения начата иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном (24 мг/сут) и азатиоприном (100 мг/сут) с последующим снижением доз по мере редукции биохимической активности гепатита. Предпочтение комбинированной схеме отдано на основании нежелательности назначения высоких доз глюкокортикоидов пациентке в пубертатном возрасте.

На фоне лечения метилпреднизолоном и азатиоприном через 2 нед констатирована положительная динамика биохимических показателей: активность АлАТ снизилась с 1516 до 719 ед./л, АсАТ с 1220 до 645 ед./л, уровень общего билирубина с 2,9 до 1,4 мг%. В пользу установленного диагноза свидетельствовало снижение сывороточной концентрации АФП с 1224 до 913 нг/мл.

Несмотря на определенные сдвиги, темпы уменьшения воспалительной активности не позволяли начать снижение доз иммуносупрессоров. Принято решение увеличить суточный прием азатиоприна до 150 мг, оставив дозу метилпреднизолона неизменной. Внесенные в лечение коррективы привели к «перелому» в течении болезни: к июню 2008 г. активность АлАТ снизилась до 118 ед./л, АсАТ до 82 ед./л, уровень билирубина нормализовался. Концентрация АФП к этому времени уменьшилась до 70 нг/мл. Побочные эффекты проводимой терапии были минимальны: отмечался лишь незначительно выраженный кушингоид.

Доза метилпреднизолона была снижена сначала до 16 мг/сут, затем до 12 мг/сут. При этом к июлю 2008 г. активность трансаминаз

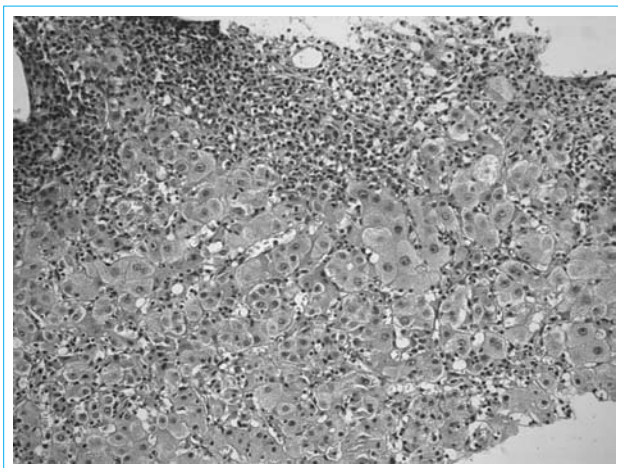


Рис. 1. Расширение портальных трактов. Гепатоциты в состоянии гидропической и жировой дистрофии. Мостовидный некроз. Выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

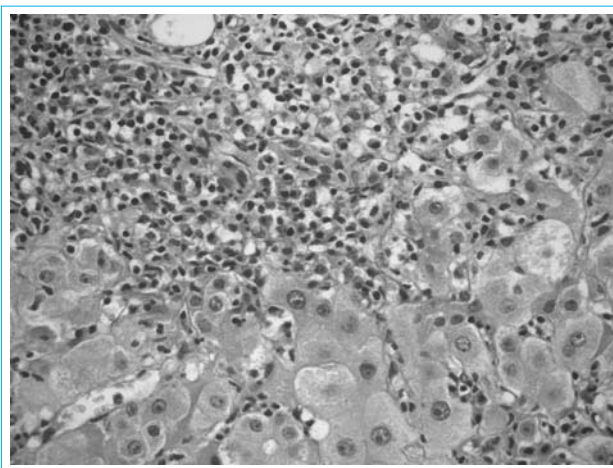


Рис. 2. Массивная лимфогистиоцитарная воспалительная инфильтрация перипортальной зоны. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

полностью нормализовалась, снизился до субнормальных значений, а к концу месяца нормализовался уровень АФП. Достижение полной биохимической ремиссии послужило основанием для редукции дозы азатиоприна до 100 мг/сут с одновременным назначением Урсосана (препарата *урсодезоксихолевой кислоты* — УДХК) в дозе 750 мг/сут.

УДХК традиционно применяется при холестатических заболеваниях печени, служит препаратом выбора при первичном билиарном циррозе. С патогенетической точки зрения в лечении аутоиммунной патологии печени наиболее важным представляется ее иммуномодулирующий эффект, проявляющийся в снижении экспрессии молекул HLA 1-го типа на гепатоцитах и HLA 2-го типа на холангиоцитах, уменьшении образования цитотоксических лимфоцитов, снижении продукции провоспалительных цитокинов. Отдельные исследования монотерапии УДХК при АИГ продемонстрировали ее умеренную эффективность, в том числе у пациентов, резистентных к лечению глюкокортикоидами [3]. Применение УДХК патогенетически обосновано в комбинации с глюкокортикоидами и/или азатиоприном при синдроме аутоиммунного перекреста [1–3].

Внесение изменений в схему лечения не повлияло на поддержание биохимических параметров в пределах нормы, что позволило продолжить снижение суточной дозы метилпреднизолона до 10 мг в августе и до 8 мг в сентябре 2008 г. Это привело к редукции, а затем и полному исчезновению клинических проявлений кушингоида. В октябре 2008 г. доза азатиоприна снижена до поддерживающих 50 мг. Следует отметить, что даже при применении 150 мг азатиоприна у пациентки сохранялись нормальные показатели клеточного состава крови, что в очередной раз подтверждает безопасность этого препарата у лиц без гиперчувствительности к нему.

В январе 2009 г., на фоне персистирующей полной клинико-биохимической ремиссии, принято решение об уменьшении дозы метилпреднизолона ниже стандартной поддерживающей — до 6 мг. Активность трансаминаз сохраняется в пределах нормальных значений.

На сегодняшний день АИГ определяется как хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением и протекающее со значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке широкого спектра аутоантител. Различают: АИГ 1-го типа, характеризующийся циркуляцией ANA (у 70–80% больных) и/или ASMA (у 50–70%); АИГ 2-го типа с анти-LKM-1, определяемыми у 100% больных; АИГ 3-го типа с анти-SLA/LP. Последний тип выделяется не всеми авторами, многими он рассматривается как подтип АИГ-1, учитывая

одинаковое клиническое течение и частое (до 74%) выявление соответствующих серологических маркеров (ANA и ASMA). Патогенетическая роль аутоантител при АИГ остается неясной [5–7].

Более чем у половины больных первые симптомы появляются в возрасте от 10 до 30 лет, второй пик заболеваемости у женщин приходится на постменопаузу. Наиболее часто болезнь развивается постепенно, проявляясь в дебюте неспецифическими симптомами: снижением работоспособности, артралгиями, желтушностью кожи и склер. У ¼ пациентов дебют болезни напоминает картину острого вирусного гепатита: резкая слабость, анорексия, тошнота, выраженная желтуха, иногда лихорадка. Описаны случаи быстрого нарастания симптоматики по типу фульминантного гепатита с развитием печеночной недостаточности. Встречаются варианты с доминирующими внепеченочными проявлениями, протекающие под маской системной красной волчанки, ревматоидного артрита, системных васкулитов и т. д. Наконец, у 10–20% больных начало заболевания протекает латентно и диагноз устанавливается случайно на стадии цирроза.

АИГ, как правило, характеризуется высокой биохимической и гистологической активностью и быстрым прогрессированием патологического процесса в печени: цирроз за 3 года при АИГ 1-го типа развивается более чем у 40% пациентов, при АИГ 2-го типа — более чем у 80%. В среднем при отсутствии лечения через 5 лет остается в живых половина больных, через 10 лет — только каждый десятый. Вместе с тем адекватная иммуносупрессивная терапия обеспечивает 20-летнюю выживаемость, как минимум, у 80% пациентов. Приведенные результаты базируются на опыте 70–90-х годов минувшего века [6]. Имеются все основания ожидать, что прогресс в изучении АИГ в последние годы позволит констатировать существенное увеличение выживаемости.

Отсутствие возможности проведения этиотропного лечения выводят на первый план патогенетическую иммуносупрессивную терапию, основой которой остаются глюкокортикостероиды. Препаратами выбора служат преднизолон или метилпреднизолон, применение последнего сопряжено с меньшими побочными эффектами ввиду практически отсутствующей минералокортикоидной активности. С целью повышения эффективности иммуносупрессии, уменьшения дозы и соответственно побочного действия глюкокортикостероидов к терапии нередко добавляется азатиоприн, представляющий собой производное 6-меркаптопурина и обладающий антипролиферативной активностью. Обе схемы лечения продемонстрировали одинаковую результативность: 5- и 10-летняя выживаемость больных на фоне адекватной иммуносупрессии составляет 94 и 90% соответственно. Однако полное исчезновение био-

химических, серологических и гистологических признаков заболевания, позволяющее ставить вопрос об отмене препаратов, наблюдается лишь у 31% больных и не раньше, чем через 2 года лечения. Перед отменой иммуносупрессоров обязательно выполнение биопсии печени для констатации исчезновения гистологических признаков активности АИГ, а после отмены — регулярное клиническое и биохимическое обследование не реже 1 раза в 6 мес [6].

Отсутствие достаточного эффекта или плохая переносимость преднизолона и азатиоприна дают основания для назначения других иммуносупрессоров, таких как будесонид, 6-меркаптопурин, циклофосфамид, циклоспорин, такролимус. Применение в резистентных случаях ингибитора синтеза пуриновых нуклеотидов в лимфоцитах мофетила микофенолата в последние годы признается наиболее эффективной терапией второй линии [1, 3, 7]. Препарат назначается в стандартной дозе по 1 г 2 раза в день.

Опыт нашей клиники свидетельствует, что добавление УДХК (Урсосан) к базисной терапии АИГ, даже при отсутствии признаков синдрома аутоиммунного перекреста, позволяет более быстрыми темпами снижать дозы иммуносупрессоров без ущерба для поддержания ремиссии, уменьшая тем самым выраженность их побочного действия.

Чем можно объяснить аномальное (в 260 раз!) повышение сывороточной концентрации АФП у молодой пациентки с АИГ в отсутствие каких-либо признаков неоплазии? Напомним, что АФП представляет собой онкофетальный антиген, впервые описанный в 1963 г. Г.И. Абелевым, а в 1964 г. обнаруженный Ю.С. Татариновым в крови пациента с ГЦК. АФП синтезируется гепатоцитами плода и в физиологических условиях в повышенной концентрации выявляется у новорожденных с постепенным ее снижением до обычных значений к 10-му месяцу жизни. У взрослых минимальные количества АФП образуются в процессе роста гепатоцитов.

Повышение сывороточного уровня АФП наблюдается преимущественно при ГЦК: чувствительность данного маркера составляет 70–90% при специфичности от 50 до 80%. Степень повышения зависит от размера опухоли и степени ее дифференцировки: 18–20-кратный подъем с высокой степенью вероятности указывает на развитие ГЦК, 200-кратный практически однозначно подтверждает наличие опухоли. Менее выраженный рост сывороточной концентрации АФП отмечается при других злокачественных

новообразованиях — опухолях пищеварительного тракта, герминомах, метастатическом поражении печени [8].

Хотя ГЦК ассоциирована в основном с инфекцией гепатотропными вирусами, ее развитие возможно и при аутоиммунных заболеваниях печени. Так, недавно Т. Watanabe и соавт. сообщили о 38 документированных случаях ГЦК на фоне АИГ и 50 — на фоне первичного билиарного цирроза. Авторами отмечено формирование опухоли на поздних стадиях указанных болезней, что определяло короткий интервал между установлением диагноза и наступлением смерти —  $14 \pm 12$  мес [9].

Усиленная регенерация печени, в том числе на фоне массивной гибели гепатоцитов при остром или хроническом активном гепатите, тоже может сопровождаться повышением уровня АФП. Его концентрация возрастает, как правило, умеренно — в 1,5–4 раза [8]. В качестве механизма выступает дерепрессия соответствующего гена, которая, однако, в отсутствие опухолевого роста находится под контролем соответствующих регуляторных факторов.

## Заключение

Более чем 200-кратное повышение уровня АФП у наблюдавшейся пациентки, быстро снизившееся до нормы под влиянием успешной иммуносупрессивной терапии, с трудом объяснимо с традиционной позиции. По-видимому, следует рассматривать индивидуальные особенности регуляции синтеза АФП, проявившиеся в условиях массивной гибели печеночной паренхимы.

Приведенное клиническое наблюдение вновь привлекает внимание к проблеме АИГ, демонстрируя трудности дифференциальной диагностики и подбора терапии. Образно воспалительные заболевания печени можно сравнить с разными видами лесного пожара: одни тлеют, как торф, другие ярко разгораются, оставляя за собой выжженное пространство. Большинство случаев АИГ относятся ко второму варианту с преобладанием массивной гибели печеночной паренхимы, опережающей регенераторные процессы и приводящей к избыточному развитию фиброзной ткани с формированием в итоге цирроза. Эти особенности течения диктуют необходимость быстрого установления диагноза и проведения лечения в соответствии с международными рекомендациями и спецификой клинического случая.

## Список литературы

1. Буверов А.О., Ешану В.С. Прогресс в изучении аутоиммунного гепатита // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2006. — № 1. — С. 9–15.
2. Ешану В.С., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Цитокиновый профиль при синдроме перекреста аутоиммунных заболеваний печени на фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 1. — С. 35–41.
3. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Современные аспекты терапии аутоиммунного гепатита // Фарматека. — 2006. — № 1. — С. 28–33.
4. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буверова. — М.: Литтерра, 2009. — С. 168–174.
5. Bogdanos D.P., Invernizzi P., Mackay I. R., Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 3374–3387.
6. Czaja A.J. Autoimmune hepatitis // Curr. Opin. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 14. — P. 242–249.
7. Krawitt E.L. Clinical features and management of autoimmune hepatitis // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 3301–3305.
8. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. — Springer. — 2006. — P. 106.
9. Watanabe T., Soga K., Hirono H. et al. Features of hepatocellular carcinoma in cases with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 14. — P. 231–239.