

40. Мазо Е.Б., Попов С.В. Хронический простатит у ВИЧ-инфицированных // Фарматека. – 2008; 19: 18–22.

41. Duarte Ojeda J., Garcia Luzon A., Carrero V. et al. Tuberculous prostatic abscess in a patient with AIDS // Actas. Urol. Esp. – 1995; 19: 655–61.

42. Mamo G., Rivero M., Jacobs S. Cryptococcal prostatic abscess associated with the acquired immunodeficiency syndrome // J. Urol. – 1992; 148: 889–90.

43. Marans H., Mandell W., Kislak J. et al. Prostatic abscess due to Histoplasma capsulatum in the acquired immunodeficiency syndrome // J. Urol. – 1991; 145: 1275–6.

44. Parr N., Prasad B., Hayhurst V. et al. Suppurative epididymo-orchitis in young 'high risk' patients ± a new problem? // Br. J. Urol. – 1993; 72: 949–51.

45. Рациональная фармакотерапия в урологии. Под ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой / М., Литтерра, 2006.

46. Шашкова Г.В., Перепанова Т.С., Бешлиев Д.А. Лекарственные средства, применяемые в урологии / М., РЦ «ФАРМЕДИНФО», 2002.

47. De Pinho A., Lopes G., Ramos-Filho C. et al. Urinary tract infection in men with AIDS // Genitourin. Med. – 1994; 70: 30–4.

48. Trojian T., Lishnak T., Heiman D. Epididymitis and Orchitis: An Overview // Am. Fam. Phys. – 2009; 79 (7): 583–7.

49. Center for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted disease // Morb. Mort. Weekly Rep. – 1998; 47: 1–116.

50. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова / Смоленск, МАКМАКС, 2007; 464с.

51. Breyer B., Van Den Eeden S. et al. HIV Status is An Independent Risk Factor for Reporting Lower Urinary Tract Symptoms // J. Urol. – 2011; 185 (5): 1710–5.

NONSPECIFIC UROGENITAL INFLAMMATORY DISEASES IN HIV-INFECTED PATIENTS

S. Yarovoy¹, MD; Professor E. Kareva², MD; M. Stranadko¹; Sh. Gurbanov¹, Candidate of Medical Sciences

¹Research Institute of Urology, Moscow

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

The paper analyzes the epidemiology, pathogenesis, clinical picture, and pathogens of urogenital inflammatory diseases in the presence of HIV infection. It considers approaches to treating these patients in view of the toxicity of used drugs and their interaction with other medications.

Key words: HIV infection; infectious and inflammatory diseases of the urogenital system; urology.

ЦЕЛИАКИЯ И ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

В. Авдеев, кандидат медицинских наук
МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: avdeevvg@gmail.com

Целиакия часто приводит к легкому поражению печени, значительно реже – к тяжелому, вплоть до цирроза печени. Кроме того, в ассоциации с целиакией нередко встречаются аутоиммунные заболевания печени.

Ключевые слова: целиакия, аглютеновая диета, хронический гепатит, стеатогепатит, аутоиммунные заболевания печени.

Целиакия до второй половины XX века считалась редкой формой детской энтеропатии неясного генеза с развитием мальабсорбции и диареи. Потом эти представления кардинально изменились. Выяснилось, что целиакия – генетически детерминированная, широко распространенная в любом возрасте системная болезнь. Была установлена связь заболевания с употреблением в пищу пшеничного глютена, а также родственных белков ржи и ячменя, и целиакию стали успешно лечить назначением аглютеновой диеты. Выяснилось, что больные целиакией являются носителями HLA DQ2 или HLA DQ8, которые обуславливают опознавание глиадиновых белков, дезаминированных тканевой трансглутаминазой, CD4⁺ Т-клеточными клонами с развитием иммунного воспаления, ведущего к атрофии ворсинок и гиперплазии крипт слизистой оболочки тонкой кишки. Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой или дистальной части двенадцатиперстной кишки стало «золотым стандартом» диагностики целиакии.

Были разработаны и внедрены в клиническую практику точные серологические методы диагностики целиакии (определение антител к глиадину, эндомизию, тканевой трансглутаминазе и др.). Их использование в массовых исследованиях показало, что распространенность заболевания среди детского и взрослого населения приближается к 1%. Оказалось, что у большинства больных кишечные симптомы минимальные или отсутствуют, в то же время целиакия часто сопровождается различными системными манифестациями, среди которых поражения кожи, щитовидной и поджелудочной желез, сердца, печени, почек, костей, мышц, репродуктивной системы, центральной и периферической нервной системы [1–3].

Гипертрансаминаземия – одна из наиболее частых находок у больных целиакией. В. Hagander и соавт. [4] впервые описали гипертрансаминаземию у 40% из 75 взрослых пациентов с нелеченой целиакией. В последовавших за этим исследованиях было отмечено повышение активности аланин- (или) аспаратаминотрансферазы (до 5 норм), отмечено у 15–57% взрослых и детей с нелеченой целиакией и симптомами мальабсорбции [1, 2, 5].

Клинические признаки поражения печени, за исключением недомогания, повышенной утомляемости у этих больных, как правило, отсутствовали. В некоторых случаях можно было обнаружить пальмарную эритему, пальцы в форме барабанных палочек, сосудистые звездочки, желтуху, гепатоспле-

номегалию, асцит как свидетельство более серьезной патологии печени.

Увеличение активности аминотрансфераз в большинстве случаев было изолированным, уровень билирубина и активность γ -глутамилтранспептидазы обычно не превышали норму. Довольно частое (в 20–49% случаев) изолированное повышение активности щелочной фосфатазы трактовали как проявление остеопороза. В некоторых случаях отмечали гипоальбуминемию, увеличение протромбинового времени, гипербилирубинемия. Если гипоальбуминемия и увеличение протромбинового времени могли быть следствием как декомпенсированного цирроза печени, так и тяжелой мальабсорбции, то гипербилирубинемия являлась признаком поражения печени.

Наиболее частые гистологические изменения включали деструкцию желчных протоков, увеличение числа клеток Купфера, мононуклеарную инфильтрацию в паренхиме, стеатоз и легкий фиброз гепатоцитов [1, 2, 4].

Соблюдение аглютенной диеты в 75–96% случаев приводило к нормализации активности аминотрансфераз в течение 1 года [1, 2].

В 1986 г. был впервые описан случай гипертрансаминаземии при скрытой целиакии без признаков мальабсорбции. В процессе поиска причины длительного, упорного повышения активности аминотрансфераз у молодой девушки врачи выполнили в числе прочих серологический тест на целиакию, который дал положительный результат (высокий титр антиретикулиновых антител). Морфологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки подтвердило диагноз целиакии. Проведенные позже массовые исследования позволили выявить скрытую целиакию без кишечных симптомов у 9,1–9,3% больных с гипертрансаминаземией неясного генеза.

Назначение аглютенной диеты у больных скрытой целиакией, как и у больных целиакией и мальабсорбцией, приводило в большинстве случаев к нормализации активности аминотрансфераз в течение 1 года [1, 2].

Более тяжелое повреждение печени, в том числе хронический гепатит неясного генеза, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), острая жировая печень, печеночная недостаточность, фиброз и криптогенный цирроз печени (ЦП) описывают зна-

чительно реже [1, 2, 6]. Тем не менее, по данным больших популяционных исследований, проведенных в Швеции, риск развития хронического гепатита при целиакии повышен в 5,8 раза, жировой печени – в 6,1 раза, печеночной недостаточности – в 3,3 раза, фиброза и ЦП – в 2,2 раза, а риск смерти от ЦП – в 7,8 раз [7, 8].

Целиакия была выявлена у 4,2% больных хроническим гепатитом неустановленной этиологии, а также у 3,3–3,4% больных НАСГ, причем у некоторых – с развитием ЦП. Назначение аглютенной диеты привело к нормализации биохимических показателей через 6 мес у всех больных [9, 10].

Описано 13 случаев печеночной недостаточности в сочетании с целиакией, с которой удавалось справиться с помощью аглютенной диеты [11].

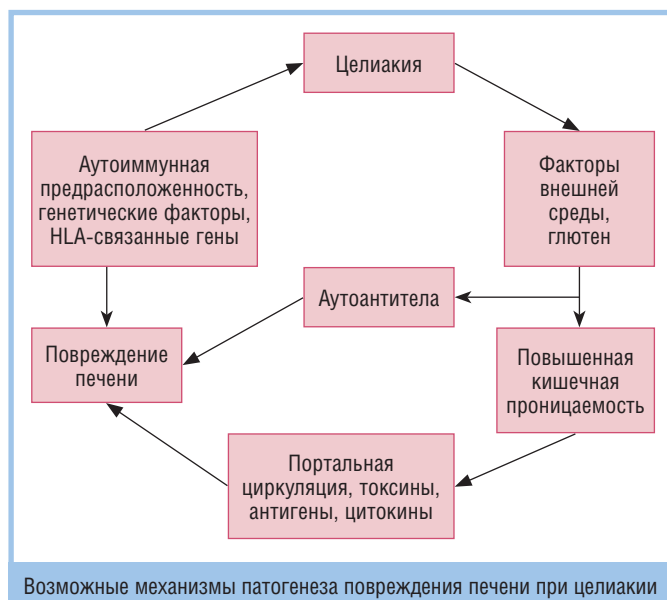
Механизмы, лежащие в основе повреждения печени при целиакии, недостаточно ясны. Известно, что повреждение слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии ведет к экспозиции тканевой трансглутаминазы (TG2), аутоантигена, распознаваемого антиэндомизимальными антителами. Предположение о том, что эти аутоантитела могут играть роль в развитии внекишечных проявлений целиакии, подтверждается обнаружением внекишечных депозитов иммуноглобулина (Ig)-А – анти-TG2-антител в биоптатах печени пациентов с целиакией [12]. TG2 – повсеместный фермент, который функционирует в клеточной мембране совместно с интегринами. Во внеклеточном пространстве TG2 включен в клеточно-внеклеточные матриксные взаимосвязи, а также ремоделирование и стабилизацию внеклеточного матрикса. Отсутствие TG2 у экспериментальных животных с СС14-индуцированным гепатитом или снижение уровня этого фермента у больных хроническим вирусным гепатитом С ассоциировалось с более тяжелым течением заболевания, выраженным воспалительным ответом, нарушением печеночной архитектоники и развитием фиброза.

При целиакии обнаружено увеличение кишечной проницаемости, что может быть следствием как кишечного воспаления, так и индукции регулятора плотных контактов зонулина. Повышенная кишечная проницаемость облегчает абсорбцию антигенов, токсинов, цитотоксинов из кишечника (см. рисунок).

Ожирение, важный фактор развития НАСГ, не противоречит диагнозу целиакии. У 27% больных целиакией американцев индекс массы тела ко времени установления диагноза превышал 25 кг/м², свидетельствуя по меньшей мере об избыточной массе тела.

Голодание, как и кревоугодие, часто приводит к развитию НАСГ. Важными факторами его развития в некоторых странах являются белковый дефицит и квашиоркор. Частое развитие НАСГ, иногда с исходом в ЦП, наблюдают у пациентов, перенесших операцию наложения илеоюнонального анастомоза по поводу морбидного ожирения. Поражение печени после этой операции связывают с быстрым снижением массы тела, белково-калорийной недостаточностью, избыточным ростом бактерий в выключенной петле кишки, нарушением всасывания и недостаточностью пищевых факторов.

В 1978 г. R. Logan и соавт. впервые описали случай сочетания первичного билиарного цирроза (ПБЦ) и целиакии [13]. Проведенные исследования позволили выявить целиакию у 2,6–11% больных ПБЦ, а также ПБЦ у 3–6% больных целиакией [14, 15]. В одном из исследований с использованием регистра больных Великобритании частота целиакии у пациентов с ПБЦ составила 6%, а частота ПБЦ у больных



целиакией — 3% [15]. По данным популяционных исследований, риск развития ПБЦ при целиакии увеличен в 3–10 раз [7].

Аглютенная диета не оказывала влияния на течение ПБЦ у больных целиакией. Тем не менее, чтобы облегчить состояние пациентов и снизить риск развития осложнений (остеопороза, рака и т.п.), рекомендуется раннее выявление и лечение целиакии.

В отличие от многих других аутоиммунных заболеваний при ПБЦ отсутствует ассоциация между болезнью и генотипом HLA-системы. Общим для целиакии и ПБЦ является повышение кишечной проницаемости. Увеличение экспозиции антигенов кишечного происхождения (включая микробные антигены), может вызывать иммунный ответ у лиц с генетической предрасположенностью.

Сочетание целиакии с аутоиммунным гепатитом (АИГ) оценивали в ограниченном числе исследований. По их результатам, частота целиакии у взрослых больных АИГ составила 4,4–6,4% [16, 17], а у детей оказалась несколько меньше (3,4%). В многоцентровом исследовании, включавшем 909 детей с целиакией, АИГ обнаружили в 1,1% случаев [17].

При обследовании 71 больного с АИГ/ПБЦ целиакия была выявлена в 4,2% случаев. Течение целиакии в сочетании с АИГ чаще было бессимптомным, предположительно — из-за приема пациентами преднизолона и азатиоприна [16]. Несмотря на это, больным показана аглютенная диета с целью предупреждения возникновения симптомов и развития осложнений целиакии.

Как целиакия, так и АИГ ассоциируются с определенными гаплотипами HLA. У представителей европейской расы АИГ-I сочетается с HLA- A1- F8- DR3 или HLA-DR4, тогда как HLA-DR3 и особенно экспрессия DQ2 и DQ8 определяют предрасположенность к целиакии. У 8 больных АИГ и целиакией было проведено генетическое исследование. При этом у 7 из них имелся HLA DQ-2 гаплотип, в 5 случаях — ассоциированный с DR3, в 1 — с DR7 и в 1 — с DR8. Лишь в 1 случае определялся другой гаплотип (A24-B8) [16].

В 1988 г. J. Нау и соавт. впервые описали 3 случая первичного склерозирующего холангита (ПСХ) в сочетании с целиакией, которая сопровождалась диареей и стеатореей. Кроме того, у 2 из 3 больных был диагностирован язвенный колит [18]. Позже были описаны еще несколько случаев сочетания целиакии, ПСХ и язвенного колита [19]. На фоне аглютенной диеты диарея и стеаторея прекращались, но течение ПСХ не изменялось [18, 19]. По данным популяционных исследований риск развития ПСХ при целиакии увеличивается в 3–4,5 раза [7].

Частота целиакии у больных гепатитом С составляет 1,2–1,3%, что превышает ее распространенность в популяции. Описаны случаи прерывания противовирусной терапии из-за манифестации целиакии тяжелой диареей. Лечение возобновили после нормализации стула с помощью аглютенной диеты. В связи с этим обсуждается вопрос о необходимости тестирования на целиакию больных хроническим гепатитом С, которым предстоит противовирусная терапия [20].

Еще одной проблемой является отсутствие ответа на стандартную вакцинацию при гепатите В у 54% детей и 68% взрослых, больных целиакией, по сравнению с 5–10% в популяции. Отсутствие выработки антител в ответ на вакцинацию

предположительно связывают с наличием у больных целиакии гаплотипа HLA-DQ2 [2].

Диагностическая точность серологических тестов, используемых в диагностике целиакии, может снижаться у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Антиглиадиновые антитела регулярно определяются у пациентов с хроническими заболеваниями печени (у 20% — при ПСХ, 19% — при хроническом гепатите и 11% — при хроническом гепатите С). Таким образом, тест на антиглиадиновые антитела непригоден для скрининга целиакии у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Антиэндомизимальные антитела (EmA) обычно определяют методом непрямой иммунофлюоресценции, чувствительность и специфичность метода наиболее высоки (соответственно 85–98 и 94–100%). В то же время метод дорог и сложен, требует высокого уровня подготовки персонала. Поэтому чувствительность теста в различных лабораториях отличается.

Тест на антитрансглутаминазные антитела (анти-tTG) более дешев и прост и приближается к тесту на EmA по чувствительности и специфичности. Однако у пациентов с хроническими заболеваниями печени появляются (хотя и относительно редко) ложнопозитивные результаты на анти-tTG. Их предположительно связывают с появлением антител против tTG в большой печени, изменением концентрации иммуноглобулинов (Ig), экспрессией tTG, зависимой от стадии фиброза печени.

Иммunosupрессивная терапия, нередко используемая при заболеваниях печени, может приводить к отрицательным результатам серологических тестов. У 1–7% больных целиакией возникает дефицит IgA с отсутствием IgA-антител. У таких пациентов следует определять IgG-антитела.

Чтобы избежать ошибок в диагностике целиакии при хронических заболеваниях печени, рекомендуют начать с определения анти-tTG IgA и IgG, затем у больных с положительными результатами анти-tTG провести тест на EmA и, наконец, у EmA-позитивных пациентов провести дуоденальную биопсию. В сомнительных случаях показано HLA-типирование. У пациентов с отсутствием гаплотипов HLA-DQ2 или DQ8 диагноз целиакии маловероятен.

Таким образом, целиакия относится к распространенным заболеваниям (около 1% населения) и часто сопровождается поражением печени. Почти у 50% больных целиакией встречается легкое повреждение печени, которое характеризуется отсутствием клинических признаков, гипертрансаминаземией и неспецифическими гистологическими изменениями, обратимыми при использовании аглютенной диеты. Целиакия — частая причина гипертрансаминаземии неясного генеза.

Более тяжелые повреждения печени (НАСГ, хронический гепатит, ЦП, печеночная недостаточность) встречаются при целиакии существенно реже. В ряде случаев предполагается их связь с целиакией, возможен положительный эффект от аглютенной диеты.

Целиакия ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями печени (АИГ, ПБЦ, ПСХ), но аглютенная диета не влияет на их течение.

Диагностические исследования с целью выявления целиакии показаны при любой патологии печени неустановленной этиологии, а также при аутоиммунных заболеваниях печени.

Литература

1. Cantarero Vallejo M., Gómez Camarero J. et al. Liver damage and celiac disease // Rev. Esp. Enferm. Dig. (Madrid). – 2007; 99 (11): 648–52.
2. Rubio-Tapia A., Murray J. The Liver in Celiac Disease // Hepatology. – 2007; 46 (5): 1657.
3. Rostom A., Murray J., Kagnoff M. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease // Gastroenterology. – 2006; 131: 1981–2002.
4. Hagander B., Brandt L., Sjolund K. et al. Hepatic injury in adult celiac disease // Lancet. – 1977; 2: 270–2.
5. Bardella M., Franquelli M., Quatrini M. et al. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet // Hepatology. – 1995; 22: 833–6.
6. Kaukinen K., Halme L., Collin P. et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure // Gastroenterology. – 2002; 122: 881–8.
7. Ludvigsson J.F., Elfstrom P., Broome U. et al. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007; 5:63–9.
8. Peters U., Asklung J., Gridley G. et al. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort // Arch. Intern. Med. – 2003; 163: 1566–72.
9. Bardella M., Valenti L., Pagliari C. et al. Searching for celiac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Dig. Liver Dis. – 2004; 36: 333–6.
10. Lo Iacono O., Petta S., Venezia G. et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver test: is it always celiac disease? // Am. J. Gastroenterol. – 2005; 100: 2472–7.
11. Stevens F., McLoughlin R. Is coeliac disease a potentially treatable cause of liver failure? // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005; 17: 1015–7.
12. Korponay Szabo I., Halttunen T., Szalai Z. et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies // Gut. – 2004; 53: 641–8.
13. Logan R., Ferguson A., Finlayson N. et al. Primary biliary cirrhosis and coeliac disease: an association? // Lancet. – 1978; 1: 230–3.
14. Bardella M., Quatrini M., Zuin M. et al. Screening patients with celiac disease for primary biliary cirrhosis and viceversa // Am. J. Gastroenterol. – 1997; 92: 1524–6.
15. Kingham J., Parker D. The association between primary biliary cirrhosis and celiac disease: a study of relative prevalences // Gut. – 1998; 42: 120–2.
16. Volta U., DeFranceschi L., Molinaro N. et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis // Dig. Dis. Sci. – 1998; 43: 2190–5.
17. Ventura A., Magazzu' G., Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease // Gastroenterology. – 1999; 117: 297–303.
18. Hay J., Wiesner R., Shorter R. et al. Primary sclerosing cholangitis and celiac disease. A novel association // Ann. Intern. Med. – 1988; 109: 713–7.
19. Fracassetti O., Delvecchio G., Tambini R. et al. Primary sclerosing cholangitis with celiac sprue: two cases // J. Clin. Gastroenterol. – 1996; 22: 71–2.
20. Durante-Mangoni E., Iardino P., Resse M. et al. Silent celiac disease in chronic hepatitis C: impact of interferon treatment on the disease onset and clinical outcome // J. Clin. Gastroenterol. – 2004; 38: 901–5.

CELIAC DISEASE AND LIVER DISEASE

V. Avdeev, Candidate of Medical Sciences
M.V. Lomonosov Moscow State University

Celiac disease results frequently in mild hepatic abnormality, much less infrequently to severe one to the point of liver cirrhosis. Furthermore, autoimmune liver conditions in association with celiac disease are common.

Key words: celiac disease, gluten-free diet, steatohepatitis, autoimmune liver diseases.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Ю. Винник, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Серова, кандидат медицинских наук,
А. Лейман, Р. Андреев, Д. Трухин
Красноярский государственный медицинский
университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
E-mail: ekaterina_s_07@mail.ru

В разные сроки после холецистэктомии у 5–40% пациентов возобновляются боли и диспепсические явления (постхолецистэктомический синдром – ПХЭС). Для разработки диагностических критериев ПХЭС перспективно изучение биохимических аспектов последнего.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, постхолецистэктомический синдром, терминология, классификация, диагностические критерии.

Принято считать, что выполненная по показаниям своевременная плановая холецистэктомия (ХЭ) в условиях высококвалифицированного хирургического стационара приводит к полному выздоровлению и восстановлению трудоспособности и качества жизни у большинства пациентов [12, 31].

Однако согласно опубликованным данным, в разные сроки после ХЭ у 5–40% отмечаются боли и диспепсические явления [5, 11, 26].

С 1930-х годов в литературу вошел термин «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС) [16]. Однако до настоящего времени нет общепринятого определения ПХЭС, не определены категории лиц, к которым это понятие несомненно относится, и к которым оно не имеет никакого отношения.

Э.И. Гальперин и М.В. Волкова [6] справедливо отметили, что «представления о причинах болей и расстройств после произведенной холецистэктомии менялись на протяжении последних 100 лет».

Чаще всего под ПХЭС понимают любые неудовлетворительные и плохие результаты операций на желчных путях [1, 2]. История развития терминологии и классификации ПХЭС такова:

- С.П. Федоров (1918) разделял рецидивы болей после ХЭ на «истинные» и «ложные», подчеркивая зависимость заболевания от перенесенной операции или от причин, не связанных с ней;
- И.Г. Руфанов (1937) выделил синдромы: печеночно-желудочный, печеночно-кишечный, печеночно-почечный, печеночно-панкреатический, печеночно-селезеночный, печеночно-гинекологический, сердечно-сосудисто-печеночный и нервно-психически-печеночный;
- В.М. Ситенко и А.И. Нечай (1972) разделили больных на 2 группы: 1) страдающие заболеваниями желчной системы; 2) имеющие другие поражения органов и систем;