

12. Osterberg L., Blaschke T. // N. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 353.— P.487–497.
13. Palella F.J., Chmiel J.S., Moorman A.C. et al. // AIDS.—2002.—Vol. 16.—P.1617–1626.
14. Paterson D., Swindells S., Mohr J. et al. // Ann. Intern. Med.—2000.—Vol. 133.— P.21–30.
15. Romanelli F., Empey K., Pomeroy C. // AIDS Patient Care STDS.—2002.—Vol. 16.—P.405–411.
16. Turner D., Wainberg M.A. // AIDS Rev.— 2006.— Vol. 8.—P.17–23.
17. Wood E., Montaner J., Yip B. et al. // CMAJ.— 2003.—Vol. 169.—P.656–661.
18. Young J., De Geest S., Spirig R. et al. // BMJ.— 2004.—Vol. 328.—P.15–21.

Поступила 15.02.07.

#### THE COMPLIANCE OF PATIENTS RECEIVING ANTIRETROVIRAL THERAPY

V.A. Anokhin, V.D. Mendelevich,  
D.A. Bikmukhametov, M.V. Makarova, O.M. Romanenko,  
L.I. Badrieva, U.G. Udenkov, R.R. Taipova

#### S u m m a r y

Relationship between patient compliance to antiretroviral therapy and individual patient peculiarities was studied. 105 HIV-infected patients who received outpatient treatment were included in the study. 72 patients showed to be compliant to the therapy. It was found that the compliance to antiretroviral therapy is significantly improved by the absence of depression, a harmonic of euphoric response type, medical consultation by an "equal" and surrounding support. Depression or anxious or/and obsessive-phobic response types towards the illness have a negative effect on treatment compliance.

УДК 616.36–002.2–022.7:578.891]–07:616.153.915:616.366–002.2–07

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С С ХОЛЕСТЕРОЗОМ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Д.Ю. Константинов

*Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией (зав. – проф. А.А. Суздальцев) Самарского  
государственного медицинского университета*

В начале XXI столетия гепатит С занимает одно из первых мест среди проблем, стоящих перед человечеством. Сегодня в мире более 200 миллионов человек инфицированы вирусом гепатита С, из них около 2 миллионов проживают в России [2]. Среди больных с HCV-инфекцией можно выделить значительную группу пациентов, у которых в клинической картине преобладают синдромы поражения желчевыводящей системы [1–3]. Особую актуальность приобретает проблема изучения механизмов развития холестероза желчного пузыря (ХЖП) у больных с HCV-инфекцией. Синдром ХЖП характеризуется накоплением в слизистой оболочке желчного пузыря липидов, содержащих свободный холестерин и его эфиры. При прогрессировании заболевания возникает отложение липидов в подслизистом и мышечном слоях желчного пузыря [4]. Однозначного ответа на вопрос, что именно способствует развитию ХЖП, на сегодняшний день нет. Между тем в большинстве случаев холестероз приводит к снижению сократительной функции желчного пузыря, являясь причиной образования холестериновых желчных камней, при этом значительно ухудшаются течение патологического процесса в печени и самочувствие больных с HCV-инфекцией [2].

В настоящее время гиперхолестеринемия не является единственным фактором, свидетельствующим о нарушении метаболизма холестерина. Нормальный уровень холестерина в сыворотке крови не исключает нарушений в системе его внеклеточного транспорта. Важное значение имеет распределение холестерина в липопротеинах различных классов, соотношение апо-липопротеинов, участвующих в направленном транспорте холестерина [8].

Цель нашего исследования состояла в установлении особенностей характера нарушений липидного обмена и выявления их роли в патогенезе холестероза желчного пузыря у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС).

Нами обследовано 144 пациента с ХГС, осложненным ХЖП. Диагноз хронического вирусного гепатита выставлялся в соответствии с рекомендациями, принятыми Всемирным конгрессом гастроэнтерологов (WCOG, Лос-Анжелес, 1994). Синдром ХЖП оценивался согласно классификации, предложенной Н.К. Пермяковым и А.Е. Подольским (1965, 1969), в основу которой положены четыре формы поражения слизистой оболочки желчного пузыря: очаговая сетчатая, диффузная сетчатая, полипозная и смешанная сетчато-полипозная формы.

Среди больных ХВГ С с ХЖП мужчин было 82 (56,9%), женщин – 62 (43,1%). Возраст пациентов варьировал от 17 до 60 лет (в среднем  $36,0 \pm 1,1$  года), при этом значимых различий по возрасту у мужчин и женщин не было. Длительность НСВ-инфекции была установлена у 96 пациентов ХГС с ХЖП и составляла менее года у 27%, от одного года до 3 лет у 34,4%, более 3 лет у 38,6%.

Диагноз хронического вирусного гепатита С был подтвержден лабораторно. Во всех образцах сывороток крови пациентов обнаружены специфические маркеры вируса гепатита С (антитела к антигенам ВГС антиНСВ Ig G, антиНСВ сум), а также РНК НСВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением генотипа и вирусной нагрузки). Всем больным проводились пункционная биопсия и биохимическое исследование крови с определением липидного спектра стандартным диагностическим набором, а также иммунофлуориметрическим методом уровня аполипотеинов Апо А-1 и Апо В.

Признаки ХЖП (сократимость, толщина, плотность и однородность его стенки) выявлялись методом УЗИ с эхогенситометрией [7]. В исследование были включены только пациенты с репликативной фазой ХГС и бескаменной формой ХЖП. Больных с ХГС и сетчатой формой (СФ) ХЖП было 58 человек, с ХГС и полипозной формой ХЖП – 34, с ХГС и смешанной сетчато-полипозной формой (ССПФ) ХЖП – 52. Кроме того, в качестве контрольных групп обследовано и включено в исследование 100 здоровых лиц и 52 пациента с хроническим гепатитом С без признаков ХЖП. Индекс массы тела у всех больных, принимавших участие в исследовании, составил  $18\text{--}25 \text{ кг/м}^2$ .

При клиническом исследовании у больных ХГС с ХЖП были выявлены жалобы на снижение аппетита (23,8%), ощущение чувства горечи во рту (28,6%), метеоризм (38,1%), неустойчивый стул с запорами и диареей был у 52,4% пациентов.

По мере прогрессирования заболевания у больных ХГС с ХЖП появлялись периодические боли в эпигастальной области (42,9%) или в правом подреберье (38,1%). У 7% больных боли носили ноющий или давящий характер, иррадиировали в правое плечо и правую лопаточную область. У пациентов с ХГС без признаков ХЖП боли были в 11% случаев. У большинства больных ХГС с ХЖП (93,1%) наблюдались симптомы дисфункции вегетативной

нервной системы (астеновегетативный синдром): утомляемость, раздражительность, расстройство сна, снижение работоспособности. Эти симптомы были выражены в значительно большей степени, чем у больных просто с ХГС без ХЖП ( $p < 0,001$ ). Подобный вариант клинического течения был характерен для диффузных СФ ХЖП и ССПФ ХЖП у больных с ХГС с небольшим количеством (1–2) мелких полипов, но значительным утолщением стенки пузыря. По нашим данным, у больных ХГС с ХЖП бессимптомное течение наблюдалось в 6,9% случаев. Объективное исследование больных ХГС с ХЖП не выявило специфических симптомов, позволяющих дифференцировать этот синдром от других заболеваний желчного пузыря.

Бескаменный холестероз желчного пузыря в 36,1% случаев осложнился развитием хронического холецистита. При осложненных формах ХЖП интенсивность клинических проявлений значительно увеличивалась, что заметно отражалось в ухудшении самочувствия больных ХГС. Сильные приступообразные боли в верхнем правом квадранте живота выявлены у 17,6% пациентов, постоянные боли – у 19,0%. Боли чаще отмечались у больных ХГС с полипозной или смешанными формами ХЖП. При этом имели значение локализация и размеры полипа. Полипы больших размеров или значительное скопление липидов в области шейки желчного пузыря нарушали эвакуацию желчи из пузыря и вызывали симптоматику желчной колики (8,3%). При глубокой пальпации живота выявлялись болезненность в правом подреберье (52,4%) и положительные симптомы Ортнера и Мерфи (у 14,3%). Очевидно, боль и положительные желчнопузырные симптомы были обусловлены присоединением хронического холецистита, так как после лечения антибактериальными препаратами боль как таковая и желчнопузырные симптомы исчезали.

По данным пункционной биопсии печени (индексу гистологической активности) больные ХГС с ХЖП распределились следующим образом: минимальная (1–3 балла) – 27,78% пациентов, слабовыраженная (4–7 баллов) – 27,78%, умеренная (8–12 баллов) – 27,78% и выраженная (13–18 баллов) – 16,66%. Средние показатели ИГА у этих больных составляли  $7,7 \pm 0,37$ , что было выше ( $p < 0,01$ ) аналогичных показателей в группе больных ХГС ( $5,79 \pm 0,48$ ). В зависимости от выражен-

Таблица 1

Показатели метаболизма печени у разных групп больных (M±m)

| Показатели                | Здоровые<br>(n=100) | ХГС+ХЖП<br>(n=144)                           | ХГС<br>(n=52)          |
|---------------------------|---------------------|----------------------------------------------|------------------------|
| ОХ, ммоль/л               | 4,23±0,06           | 5,63±0,08<br>p<0,001, p <sub>1</sub> <0,01   | 5,33±0,09<br>p<0,01    |
| ТГ, ммоль/л               | 1,44±0,02           | 3,35±0,04<br>p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001  | 2,96±0,07<br>p<0,01    |
| ХС ЛПВП, ммоль/л          | 1,34±0,02           | 0,7±0,01<br>p<0,001, p <sub>1</sub> <0,01    | 0,73±0,02<br>p<0,01    |
| ХС ЛПНП, ммоль/л          | 2,04±0,08           | 3,4±0,08<br>p<0,001, p <sub>1</sub> <0,01    | 3,25±0,07<br>p<0,01    |
| Апо А-1, г/л              | 1,59±0,01           | 0,69±0,03<br>p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001  | 0,79±0,01<br>p<0,001   |
| Апо В-100, г/л            | 0,92±0,01           | 1,82±0,01<br>p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001  | 1,74±0,02<br>p<0,001   |
| АЛТ, Ед/л                 | 22,74±0,69          | 126,44±5,27<br>p<0,001, p <sub>1</sub> >0,05 | 125,95±8,2<br>p<0,001  |
| АСАТ, Ед/л                | 16,37±0,24          | 82,02±4,29<br>p<0,001, p <sub>1</sub> >0,05  | 80,17±6,94<br>p<0,001  |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л  | 119,59±1,83         | 269,67±7,11<br>p<0,001, p <sub>1</sub> <0,05 | 236,08±6,31<br>p<0,001 |
| Тимоловая проба, Ед       | 2,11±0,06           | 5,59±0,15<br>p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001  | 3,69±0,1<br>p<0,001    |
| ГГТП, Ед/л                | 21,0±0,98           | 58,07±2,44<br>p<0,001, p <sub>1</sub> >0,05  | 60,1±2,27<br>p<0,001   |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 17,13±0,28          | 24,88±0,76<br>p<0,001, p <sub>1</sub> >0,05  | 26,01±0,79<br>p<0,001  |
| Альбумин, %               | 62,44±0,36          | 51,99±0,77<br>p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001 | 53,35±0,52<br>p<0,01   |
| Гамма-глобулин, %         | 18,07±0,15          | 22,69±0,41<br>p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001 | 21,67±0,28<br>p<0,01   |
| Общий белок, г/л          | 73,25±0,73          | 75,72±0,73<br>p>0,05, p <sub>1</sub> <0,001  | 73,5±0,97<br>p>0,05    |
| Глюкоза, ммоль/л          | 4,51±0,05           | 4,16±0,07<br>p>0,05, p <sub>1</sub> >0,05    | 4,09±0,11<br>p>0,05    |

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с показателями здоровых лиц, p<sub>1</sub> – по сравнению с показателями больных ХГС. То же в табл. 2.

ности фиброза печени установлены отсутствие фиброза (F0) – у 7% пациентов, слабовыраженный фиброз (F1) – у 59,7%, умеренный (F2) и выраженный (F3) фиброз – соответственно у 25% и 8,3%. У больных ХГС с ХЖП генотип 1b выявлен у 43,7% больных, генотип 2 – у 10,4%, 3a – у 41,7%, двойной генотип – у 2,8%. У 1,4% пациентов генотип не типировался. Титры вирусной нагрузки 1:1 установлены у 9,03% пациентов, 1:10 – у 13,89%, 1:100 – у 33,33%, 1:1000 – у 33,33% и 1:10000 – у 10,42%. Корреляции между формой ХЖП, генотипом вируса и вирусной нагрузкой не установлено.

Изменение липидного спектра сыворотки крови, а также других маркеров функции печени у обследованных больных представлено в табл. 1. Уровни общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и

холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у больных ХГС с ХЖП и ХГС без ХЖП значительно превышали показатели нормы. Обращала на себя внимание достаточно низкая концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) по сравнению с нормой (p<0,001). Концентрация ОХ в группе больных ХГС с ХЖП была выше, чем у больных ХГС (p<0,01). Увеличение показателей ОХ происходило у больных за счет ХС ЛПНП, превышая аналогичные показатели у здоровых лиц и больных ХГС (p<0,01). Было выявлено снижение уровня ХС ЛПВП до 0,7±0,01 ммоль/л у больных при ХГС с ХЖП по сравнению с группой больных ХГС.

Во второй серии наших исследований (табл. 2) было установлено, что у больных ХГС с ХЖП снижен уровень Апо А

Таблица 2

Концентрация аполипопротеинов сыворотки крови у здоровых и больных различных групп ( $M \pm m$ )

| Нозологическая форма | Возраст, лет | Концентрация апобелков, г/л             |                                         |                                         |
|----------------------|--------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|                      |              | Апо А-1                                 | Апо В                                   | Апо В/А-1                               |
| Здоровые (n=100)     | 34,88±1,27   | 1,59±0,01                               | 0,92±0,005                              | 0,59±0,006                              |
| ХГС+ХЖП (n=144)      | 35,92±1,11   | 0,69±0,03<br>$p < 0,001$ , $p_1 < 0,01$ | 1,82±0,01<br>$p < 0,001$ , $p_1 < 0,01$ | 3,98±0,31<br>$p < 0,001$ , $p_1 < 0,01$ |
| ХГС (n=52)           | 36,48±1,91   | 0,79±0,01<br>$p < 0,001$                | 1,74±0,02<br>$p < 0,001$                | 2,23±0,04<br>$p < 0,001$                |

и повышен уровень Апо В по сравнению с таковыми в группе здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). У больных ХГС показатели Апо А-1 были ниже, а Апо В – выше, чем у здоровых ( $p < 0,001$ ). Спектр липидов у больных ХГС с ХЖП характеризовался увеличением коэффициента соотношения Апо В/Апо А-1 ( $p < 0,001$ ), т. е. имело место повышение апобелкового компонента, обеспечивающего увеличение поступления ХС в клетку. Существенных различий в степени изменений показателей липидного обмена в зависимости от генотипа HCV и формы ХЖП не выявлено.

Приведенные выше данные позволяют предположить участие липидов сыворотки крови и вируса гепатита С и липидов сыворотки крови в развитии ХЖП у больных с HCV-инфекцией. В группах пациентов ХГС с ХЖП и ХГС без ХЖП имело место нарушение оттока ХС с мембран периферических клеток (стенки желчного пузыря в частности) вследствие снижения холестерина-акцепторных свойств ЛПВП, что может быть причиной депонирования ХС в тканях стенки пузыря. Повышение коэффициента соотношения Апо В/Апо А-1 свидетельствует об увеличении поступления ХС в клетку. Вместе с тем увеличение концентрации ХС ЛПНП в крови приводит к выведению с желчью большого количества холестерина, что может повысить его концентрацию в желчи и, следовательно, усилить абсорбцию холестерина стенкой желчного пузыря.

## ВЫВОДЫ

1. ХЖП не имеет специфических клинических симптомов, которые помогли бы отличить данную патологию от других заболеваний желчевыводящих путей. Бес-

симптомное течение ХГС с ХЖП наблюдалось лишь в 6,9% случаев, что было установлено при очагово- и диффузно-сетчатых формах ХЖП.

2. При ХГС с ХЖП зарегистрированы наиболее выраженные нарушения липидного обмена.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М., 2002.
2. Волощина Н.Б., Пальцев А.И., Осипенко М.Ф. и др. // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – № 1. – С. 73.
3. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство. – 4-е изд., перераб. и доп. – М., 2005.
4. Розанов Б.С., Пеннин В.А. Холестероз желчного пузыря. – М., 1973.
5. Хроническая HCV-инфекция: современные иммуноморфологические аспекты: Монография / Под ред. Ю.В. Каминского. – М., 2006.
6. Хронический гепатит. /Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной.– М., 2004.
7. Яблоков Е.Г., Петухов В.А., Кузнецов М.Р. и др. Способ диагностики холестероза желчного пузыря. Патент на изобретение № 2144788 от 27.01.2000.
8. Demel R.A., Janson J.W., Dijk B.W.M. et al. // Biochim. Biophys. Acta. – 1977. – Vol. 456. – P.1–10.

Поступила 28.12.06.

## CLINICAL CHARACTERISTICS AND PECULIARITIES OF LIPID METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH CHOLESTEROSIS OF THE GALL BLADDER

D.U. Konstantinov

## Summary

The peculiarities of lipid metabolism disorders and there role in the pathogenesis of cholesterosis of the gall bladder have been studied in patients with chronic viral hepatitis C. It was found that in patients with chronic viral hepatitis C with cholesterosis of the gall bladder the most significant elevation of the coefficient ApoB/ApoA-1 is present. This indicates that a greater amount of cholesterol enters the cell.