

О.В. Тяжка, В.В. Сміщук, Т.С. Брюзгіна

## Значення біохімічного дослідження жовчі як індикатора порушень метаболізму жирних кислот, фосфоліпідів та холестерину в дітей з холелітазом

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):63-67.doi10.15574/PP.2015.61.63

**Мета** — дослідити вміст жирних кислот, фосфоліпідів та холестерину в жовчі дітей з холелітазом та групи ризику щодо цього захворювання методом газорідинної та тонкошарової хроматографії; оцінити виявлені порушення.

**Пацієнти та методи.** Проведено дослідження вмісту жирних кислот, фосфоліпідів та холестерину жовчі 32 пацієнтів віком від 3 до 18 років з гепатобілірною патологією: 20 хворих на холелітаз (I група), 12 дітей із групи ризику (II група) методом газорідинної та тонкошарової хроматографії.

**Результати.** Виявлено порушення вмісту жирних кислот, фосфоліпідів та холестерину жовчі в пацієнтів обох груп з достовірними відмінностями за окремими показниками. Підвищений рівень холестерину, міристинової, стеаринової, пальмітинової, пента- та гептадеканової, арахідонової та лінолевої жирних кислот, зниження олеїнової та лінолевої жирних кислот свідчать про порушення метаболізму ліпідів в організмі та в гепатобілірній системі. Знижений рівень фосфатидилхолеролу, підвищений вміст сфінгомієліну та лізофосфатидилхолеролу (токсичних фракцій фосфоліпідів, що є індикатором активації процесів перекисного окислення ліпідів) у пацієнтів обох груп, порушене співвідношення фосфатидилхолеролу та фосфатидилетаноламіну (пов'язане зі зменшенням активності антиоксидантних систем, які регулюють на пошкодження клітинних мембран) і свідчать про підвищений синтез фосфатидилхолеролу з фосфатидилетаноламіну, а також підвищений рівень фосфатидилхолеролу (показник мембранодеструкції) у пацієнтів із холелітазом підтверджують роль порушення метаболізму фосфоліпідів у розвитку холелітазу в дітей.

**Висновки.** Результати проведеного дослідження свідчать про необхідність визначення складу жирних кислот, фосфоліпідів і холестерину жовчі в пацієнтів групи ризику з метою профілактики холелітазу, хворих на жовчокам'яну хворобу для поліпшення ефективності лікування. Після виявлення порушень метаболізму жирних кислот, фосфоліпідів і холестерину в дітей обох груп рекомендується застосовувати препарати лецитину (ніволакт), омега-3-поліненасичених жирних кислот (смайт-омега), пробіотики (біфалакт) та природні сорбенти (мультисорб).

**Ключові слова:** діти, холелітаз, жирні кислоти, фосфоліпідів, холестерин, профілактика.

### Вступ

Жовчокам'яна хвороба (ЖКХ), або холелітаз, є одним з найбільш поширених захворювань у світі (10–20% у загальній популяції), що завдає економічних збитків системі охорони здоров'я, поступаючи щорічно лише атеросклерозу, та призводить до хірургічного втручання з розвитком подальших ускладнень, що знижує якість життя та соціальну адаптацію хворого. На сьогодні холелітаз вважають «хворобою добробуту», оскільки найвища її частота саме в розвинених, цивілізованих країнах; це пов'язано, насамперед, зі зміною харчових тенденцій і дає змогу зарахувати захворювання до холестеринозів — захворювань, патогенез яких пов'язаний з порушенням ліпідного обміну та накопиченням холестерину в організмі, що перебігає на фоні ліпідного дисцирес-синдрому та супроводжується активацією процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [1, 12, 13, 17].

Протягом останніх 10 років частота холелітазу в дорослому та дитячому віці в загальній популяції зростає в десять разів [10]. Омолодження ЖКХ, з одного боку, пов'язане з підвищенням діагностичних можливостей і зв'язку з широким впровадженням у практику інструментальних методів діагностики (УЗД), а з іншого — зміною способу життя та харчування дитини [16]. Це змушує розглядати холелітаз як загальнонедітничу проблему і обґрунтовує необхідність більш широкого застосування сучасних інтракорпінних методів дослідження для диференційної діагностики захворювань гепатобілірної системи, у тому числі доцільного зондування з подальшим мікроскопічним і біохімічним дослідженням жовчі, яке, за уніфікованими клінічними протоколами медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення (наказ №59 від 29.01.2013), є єдиним достовірним методом діагностики ранніх стадій холелітазу.

За даними літератури, питома вага ЖКХ серед захворювань травної системи в дітей України становить 1,3–3,3%, проте це не відображає істинної частоти захворюваності, оскільки враховуються лише випадки «кам'яної» стадії холелітазу, а ранні його прояви з біохімічними та біофізичними порушеннями властивостей жовчі не діагностуються і поглинаються діагнозом «білірну дисфункція (дискесезія) або «хронічний холелітаз». Частота холелітазу серед дитячого населення в Україні становить 0,2 на 1000 дітей, в окремих регіонах України — 0,1–2,7%, тобто 4,3% у структурі захворювань органів травлення [2, 6, 8, 11].

Холелітаз є однією з найважчих і невіршених проблем дитячої гастроентерології внаслідок високої частоти генетичних та метаболічних порушень, хронічного рецидивного перебігу, розвитку важких ускладнень, що знижує в майбутньому якість життя дитини та її соціальну адаптацію [4, 11].

Серед різноманітних керованих факторів ризику, що призводять до холелітазу в дитячому віці, слід виділити якісні та кількісні зміни в харчуванні, що не відповідають потребам та віку дитини, у тому числі раннє штучне вигодовування, малорухомий спосіб життя, збільшення у дітей стресових ситуацій, погіршення екологічної обстановки, неконтрольоване використання ліків (особливо антибіотиків та гормонів) [3, 9].

За даними літератури, в основі патофізіологічних змін фізико-хімічних властивостей жовчі лежить не лише зниження кількості циркулюючих жовчних кислот, але й абсолютний чи відносний дефіцит фосфоліпідів, антиоксидантів і поліненасичених жирних кислот — ЖК (Wang H.N., 1995), що активно метаболізуються в умовах екологічного стресу для підтримання стабільної діяльності клітинних і субклітинних мембран гепатоцитів [7].

Відомо, що первинні холева та хенодезоксихолева ЖК стимулюють секрецію лецитину, що містить лінолеву і пальмітинову ЖК, а вторинна деоксихолева кислота — лецитину, що містить арахідонову й пальмітинову ЖК. Арахідонат лецитину (токсична фракція) при дифузії в слизову жовчонку мішура активує фосфоліпазу А2, що розщеплює його на лізолецитин і арахідонову кислоту.

Це сприяє активації протаноїдного циклу з наступним перетворенням арахідонової кислоти в простагландини E2 і F2 $\alpha$  і гіперекретрній мутині слизовою оболонкою жовчного міхура, що підвищує в'язкість жовчі.

Якісне порушення жирнокислотного та фосfolіпідного метаболізму зумовлене збільшенням екзогенним надходженням транс-жирних кислот з їжею. Фосfolіпіди (ФЛ), що мають у своєму складі насичені транс-жирними кислотами щільні ланцюги, легко, на відміну від ФЛ із цис-ненасиченими щільними ланцюжками, вбудовуються в холестеринно-фосfolіпідний бішар, витісняючи останні. Крім того, порушується метаболізм вищих жирних кислот та їх співвідношення (C18:2>C18:1>C20:4). Дефіцит фосфатидилхоліну або зменшення в його складі природних цис-форм жирних кислот (ЖК), перенасичення жовчі холестерином (ХС) та арахідоновою ЖК можуть лежати в основі етіопатогенезу холелітазу в дітей.

Наукових робіт з приводу дослідження жирнокислотного та фосfolіпідного спектра сироватки крові та жовчі хворих на холелітаз, особливо дітей, ще не достатньо, проте існують певні повідомлення щодо цього в наукових виданнях за останні роки.

Беручи до уваги низьку ефективність та високу вартість лікування уредоксифеновою кислотою і неможливість у подальшому хірургічного лікування з подальшими його наслідками, необхідно змінити підхід до етіопатогенезу, профілактики та лікування холелітазу в дорослих та дітей [4, 9, 12, 15].

Враховуючи вищезазначені аргументи щодо проблеми холелітазу в дитячому віці, нашим завданням стало розширення знань про етіопатогенез ЖКХ у дітей в аспекті порушення ліпідного метаболізму.

**Мета** роботи — дослідити вміст ЖК, ФЛ і ХС у жовчі пацієнтів із холелітазом та групи ризику щодо цього захворювання методом газорідної та тонкошарової хроматографії; встановити можливі причини виявлених порушень.

#### Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 32 пацієнти віком від 3 до 18 років із гепатобілярною патологією, які знаходилися на обстеженні та лікуванні в педіатричному відділенні ДЗ ДКЛ № 1 ДТГО ПЗЗ ст. Київ, що були розподілені на дві групи спостереження: 1 група — діти з холелітазом на різних його стадіях — 20 (62,5%) пацієнтів, II група — діти із функціональними захворюваннями біліарної системи, що

мали обтяжений сімейний анамнез по холелітазу (група ризику по холелітазу) — 12 (64%) пацієнтів. Діагноз холелітазу підтверджували завдяки комплексній оцінці клініко-лабораторних даних, результату ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та дуоденальному зондуванню з мікроскопічним та біохімічним дослідженням жовчі. Для виявлення порушень ліпідного метаболізму дітям визначали рівень та вміст ЖК, ФЛ та ХС жовчі, застосовуючи методи газорідної та мікроскопшарової хроматографії. Статистичну обробку проводили з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідивши рівні ЖК у жовчі, ми виявили достовірні відмінності показників у дітей обох груп (табл. 1).

Вміст міристинової ЖК був вищим у пацієнтів із холелітазом (3,34 $\pm$ 3,04%), ніж у дітей групи ризику (2,67 $\pm$ 0,49%), що свідчить про її накопичення в жовчі під час прогресування патологічного процесу. У здорових дітей кумуляція міристинової ЖК у жовчі не відбувається. Те саме стосується інших насичених ЖК: пальмітинової, пента- та гептадеканової. Накопичення пальмітинової та міристинової ЖК у жовчі можна пояснити підвищенням споживанням продуктів, що містять пальмову олію. У її складі пальмітинова ЖК складає 44,3%, а міристинова — 1,1%. Оскільки температура плавлення пальмової олії значно вища (38–40°C), ніж в інших рідких оліях, це може пояснювати накопичення її складників в організмі людини з підвищеним рівнем загального ХС та ліпопротеїдів низької щільності. Щодо інших насиченої ЖК — стеаринової, то достовірне зниження її рівня відбувається в обох груп пацієнтів порівняно з контролем. Більш виражене зниження спостерігається у пацієнтів із холелітазом — майже в 2 рази (4,96 $\pm$ 1,74%), у пацієнтів із групи ризику — на 25% (6,77 $\pm$ 1,79%).

Під час аналізу вмісту ненасиченої олеїнової ЖК встановлено, що в пацієнтів обох груп рівень її знижується в 1,7 разу і становить 9,93 $\pm$ 1,69% у групі ризику та дещо менше — 9,54 $\pm$ 3,14% у пацієнтів із холелітазом. Водночас, спостерігається зменшення вмісту лінолевої ЖК, що є більш вираженим у пацієнтів з холелітазом — на 33% (30,38 $\pm$ 8,28%) нижче контролю. У пацієнтів із групи ризику рівень лінолевої ЖК зменшується на 15% (38,6 $\pm$ 9,42%). Збільшення рівня лінолевої кислоти спостерігається в пацієнтів обох груп, причому у пацієнтів із холелітазом він більш високий (0,88 $\pm$ 0,39%) порівняно з пацієнтами групи ризику (0,6 $\pm$ 0,25%).

Таблиця 1

Рівні жирних кислот жовчі в досліджуваних групах дітей

Показник (вміст ЖК, %)	Група дітей з холелітазом (I група) (n=20)	Група ризику (II група) (n=12)	Контроль	P (група I-II)
	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD	
C14:0 (міристинова)	3,34 $\pm$ 3,04*	2,67 $\pm$ 0,49*	0,00 $\pm$ 0,00	p=0,455
C15:0 (пентадеканова)	0,68 $\pm$ 0,25*	0,43 $\pm$ 0,18*	0,00 $\pm$ 0,00	p=0,005
C16:0 (пальмітинова)	30,68 $\pm$ 12,39*	31,03 $\pm$ 10,65*	23,7 $\pm$ 1,5	p=0,935
C17:0 (гептадеканова)	0,82 $\pm$ 0,54*	0,33 $\pm$ 0,19*	0,00 $\pm$ 0,00	p=0,005
C18:0 (стеаринова)	4,96 $\pm$ 1,74*	6,77 $\pm$ 1,79*	9,1 $\pm$ 0,7	p=0,0086
C18:1 (олеїнова)	9,54 $\pm$ 3,14*	9,93 $\pm$ 1,69*	16,9 $\pm$ 1,0	p=0,6925
C18:2 (лінолева)	30,38 $\pm$ 8,28*	38,6 $\pm$ 9,42*	45,6 $\pm$ 1,0	p=0,0149
C18:3 (ліноленова)	0,88 $\pm$ 0,39*	0,6 $\pm$ 0,25*	0,5 $\pm$ 0,1	p=0,034
C20:4 (арахідонова)	17,94 $\pm$ 2,20*	9,63 $\pm$ 3,91*	4,2 $\pm$ 0,5	p=0,0001
Насичені ЖК	40,48 $\pm$ 1,53*	41,33 $\pm$ 8,56*	32,8 $\pm$ 2,0	p=0,8141
Ненасичені ЖК	58,78 $\pm$ 9,13*	58,67 $\pm$ 8,78*	67,2 $\pm$ 2,0	p=0,9725
Поліненасичені ЖК	49,20 $\pm$ 6,57*	48,83 $\pm$ 6,83*	50,3 $\pm$ 2,0	p=0,8814

Примітки: \* — p<0,05 різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2

## Рівень та вміст фосфоліпідів і холестерину в жовчі обстежуваних пацієнтів

Показник		Групи		p (між групами)
		діти з холелітазом (I група) (n=20)	група ризику (II група) (n=12)	
		M±SD	M±SD	
PE (фосфатидилетаноламін)	%	7,61±3,75*	28,8±4,53*	p=0,0001
	мкг/мл	0,83±0,46	0,82±0,09	p=0,9864
PC (фосфатидилхолін)	%	51,03±5,81*	39,6±5,22*	p=0,036
	мкг/мл	5,34±2,28*	1,13±0,18*	p=0,0376
PS (фосфатидилсерин)	%	0,34±0,25*	4,88±2,9*	p=0,0007
	мкг/мл	0,043±0,01*	0,14±0,11*	p=0,014
PI (фосфатидилінозитол)	%	4,55±3,28	9,35±3,22	p=0,09
	мкг/мл	0,46±0,32	0,27±0,18	p=0,4847
SM (сфінгомелін)	%	20,29±8,85	21,6±3,39	p=0,9489
	мкг/мл	2,22±0,54	0,62±0,09	p=0,5239
DPG (дифосфатидилглицерол)	%	11,70±8,18	4,88±2,90	p=0,292
	мкг/мл	1,24±0,85	0,14±0,19	p=0,1221
LPC (лізофосфатидилхолін)	%	6,98±2,32*	0*	p=0,004
	мкг/мл	0,73±0,18*	0*	p=0,0006
PI (сума фосфоліпідів)	мкг/мл	10,69±1,36*	2,57±0,40*	p=0,0001
	Холестерин	мкг/мл	257,13±29,74*	169,78±26,68*
Холестерин/фосфоліпід		23,99±11,01*	59,36±9,33*	p=0,0033
Холестерин/фосфатидилхолін		59,56±27,34*	134,73±21,17*	p=0,0076
Фосфатидилхолін/холестерин*100		6,09±1,73*	0,60±0,09*	p=0,0028

Примітка: \*р – оцінка статистичної значущої різниці між групами за критерієм Манна–Уїтні.

Вміст арахідонової ЖК перевищує нормальний більш ніж у 4 рази в пацієнтів з холелітазом і становить 17,94±2,20% (при нормальному – 4,2±0,5%). У пацієнтів групи ризику рівень арахідонової ЖК перевищує такий у групі контролю удвічі (9,63±3,91%). Це свідчить про більш виражене активацію процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) під час розвитку холелітазу в дітей.

У пацієнтів з холелітазом та групи ризику спостерігається підвищення рівня насичених ЖК порівняно з контролем, що становить 40,48±1,53% та 41,33±8,56% відповідно. Щодо вмісту ненасичених та поліненасичених ЖК, то він однаково зменшується в пацієнтів обох груп.

Холестерин і фосфоліпідів (98% – фосфатидилхолін) становлять ліпідний комплекс жовчі. У нормальній жовчі ХС знаходиться в розчинному стані, цьому сприяють жовчні кислоти (холева, дезоксихолева та хенодеоксихолева кислоти) – 67%, а також ФЛ (лецитин – фосфатидилхолін), які утворюють з ХС спеціальні комплекси, що називаються міцелями. У випадку зниження концентрації в жовчі цих компонентів створюються умови для випадання ХС в осад та його кристалізації.

Для розуміння механізмів формування холелітазу в дітей ми дослідили фосфоліпідний склад і вміст ХС жовчі хворих дітей та пацієнтів з групи ризику, а також коефіцієнти співвідношення між собою загальних ФЛ, ХС та фосфатидилхолін/лецитину (табл. 2).

Аналіз фосфоліпідного спектра жовчі показує достовірну відмінності вмісту ФЛ жовчі в пацієнтів обох груп (табл. 2).

Рівень фосфатидилетаноламіну у хворих на холелітаз достовірно нижчий (7,61±3,75%) порівняно з дітьми групи ризику (28,8±4,53%) (p=0,0001). Це супроводжується одночасним достовірним підвищенням рівня фосфатидилхоліну (51,03±5,81% та 3,34±2,28 мкг/мл), що свідчить про зниження активності антиоксидантної системи, які реагують на пошкодження клітинних мембран, та про порушення їх проникності в пацієнтів із холелітазом.

Вміст фосфатидилхоліну в жовчі здорових дітей становить 90%, а в обстежених нами пацієнтах він знижений

і становить 39,6±5,22% у групі ризику і 51,03±5,81% у хворих на холелітаз. Це ще раз підтверджує той факт, що дефіцит есенціальних фосфоліпідів лежить в основі формування ЖКХ.

Підвищення вмісту фосфатидилхоліну у пацієнтів з холелітазом супроводжується підвищенням рівня лізофосфатидилхоліну (6,98±2,32% та 0,73±0,18 мкг/мл). Вміст фосфатидилхоліну в дітей з групи ризику значно менший – 39,6±5,22% (1,13±0,18 мкг/мл), а лізофосфатидилхоліну немає. Накопичення лізофосфатидилхоліну свідчить про інтенсифікацію процесів ПОЛ і підвищення активності фосфоліпаз, які вибірково руйнують ліпідні мембрани, порушуючи їх стабільність. Підвищений рівень лізофосфатидилхоліну та вільних ЖК у жовчі лежить в основі етіопатогенезу холелітазу та інших захворювань гепатобілярної системи і обумовлений порушенням клінічного та якісного складу ліпідів, що надходять з їжею [15].

Під час оцінки вмісту фосфатидилінозитолу виявлено, що він удвічі вищий (4,55±3,28%) у хворих дітей порівняно з групою ризику (9,35±3,22%), а вміст сфінгомеліну майже в 4 рази підвищений – 2,29±0,54 мкг/мл та 0,62±0,09 мкг/мл, відповідно. Як і в сироватці крові, сума фосфоліпідів більша у хворих на холелітаз (10,69±1,36 мкг/мл). Вона в 4 рази перевищує цей показник у жовчі дітей з групи ризику (2,57±0,40 мкг/мл) (р між групами = 0,0001). Враховуючи дані жирнокислотного вмісту жовчі пацієнтів із холелітазом (накопичення арахідонової та пальмітинової ЖК), ми можемо припустити, що фосфатидилхолін (лецитин) у жовчі хворих на холелітаз представлений арахідоном лецитину та динальмітол-фосфатидилхоліном, які відіграють важливу роль у патогенезі холелітазу.

За умови зниженого вмісту фосфоліпідів динальмітол-фосфатидилхолін та сфінгомелінін підвищують кристалізацію холестерину жовчі (A. Moschetta, 2001).

Дослідження вмісту холестерину жовчі методом газорідної хроматографії показує, що його вміст у пацієнтів з холелітазом у 1,5 разу вищий (257,13±29,74 мкг/л), ніж у пацієнтів з групи ризику (169,78±26,68 мкг/мл)

( $p=0,0055$ ). Це свідчить про насичення холестерином жовчі та підвищення її літогенності.

Крім того, для оцінки літогенності жовчі ми порівняли співвідношення між собою загальних ФЛ, ХС та лецитину. Установлено, що співвідношення холестерин/фосфоліпідів в 2,5 рази менше в холелітазі (59,36±9,33) (р між групами = 0,0033). Водночас, спостерігається аналогічне достовірне зниження співвідношення холестерин/лецитини у хворих дітей (59,56±27,34). У пацієнтів групи ризику цей показник значно вищий і становить 134,73±21,17 ( $p=0,0076$ ).

Достовірним показником для оцінки літогенності жовчі можна вважати коефіцієнт: фосфатидилхолін/холестерин  $\times 100$ . Його значення в дітей, хворих на холелітаз у 10 разів перевищує аналогічний у дітей групи ризику і становить 6,09±1,73 та 0,60±0,09, відповідно.

За даними літератури, коефіцієнт співвідношення сфінгомеліну до фосфатидилхоліну вказує на зменшення «плінності» мембран – отже, збільшення їх проникності (Гурін В.І., 1986 р.), а співвідношення фосфатидилхоліну до лізофосфатидилхоліну – на зниження активності процесів реарцлювання, накопичення лізофосфатидилхоліну на мембранах та їх деструкцію (Кучаренко Н.С., Васильев А.Н., 1985 р.), тобто об'єднують два напрямки біохімічних процесів, спрямованих на руйнування печінкових клітин. В обстежених пацієнтів співвідношення сфінгомеліну до фосфатидилхоліну в жовчі пацієнтів із холелітазом становить 0,55, у дітей групи ризику – 0,39, а фосфатидилхоліну до лізофосфатидилхоліну в дітей з ЖКХ – 7,3, на відміну від дітей групи ризику – 0, що пов'язано з браком лізофосфатидилхоліну в жовчі. При посиленні процесів мембранодеструкції також свідчить підвищений рівень фосфатидилсерину, проте в обстежених нами пацієнтів цього не спостерігається.

Виявлені достовірні відмінності показників жовчі можна використовувати для прогнозування ризику холелітазу в дітей.

## Висновки

1. У пацієнтів з холелітазом та групи ризику спостерігаються односторонні порушення вмісту ЖК у жовчі, що проявляються підвищенням показників міристинової стеаринової, пальмітинової, пента- та гексадеканової насичених ЖК і свідчать про порушення ліпідного метаболізму в організмі. Це може бути зумовлено підвищенням надходженням до організму продуктів, що містять пальмову олію. Крім того, спостерігається зростання рівнів арахиднової та ліноленової ЖК внаслідок зі зниженням олеїнової та лінолевої ЖК, що є індикатором порушення ліпідного метаболізму в гепатобілярній системі і може бути результатом вилучення до нього транс-форм ЖК, які надходять з їжею. Виявлені порушення жирнокислотного метаболізму більш виражені в пацієнтів із холелітазом.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.В. Желчнокаменная болезнь у детей как проявление липидного дистресс-синдрома / Ю.В. Белоусов, Е.В. Шугова // Здоров'я України. — 2012. — С. 47–49.
2. Белоусов Ю.В. Начальная (докаменная) стадия желчнокаменной болезни у детей / Ю.В. Белоусов, Е.В. Шугова // Современная педиатрия. — 2011. — № 1 (35). — С. 78–80.
3. Гащенко В.П. Целесообразность комплексного подхода при коррекции липидных нарушений у больных желчно-каменной болезнью и холестерозом желчного пузыря / В.П. Гащенко, Е.Р. Атькова, Р.А. Иванченкова // Лечащий врач. — 2011. — № 7. — С. 15–19.

2. Знижений рівень фосфатидилхоліну та підвищений вміст сфінгомеліну в пацієнтів обох груп, порушене співвідношення фосфатидилхоліну та фосфатидилетаноламіну (свідчить про підвищений синтез фосфатидилхоліну з фосфатидилетаноламіну та зменшення активності антиоксидантних систем, які реагують на пошкодження клітинних мембран, тобто є діагностичною ознакою порушення їх проникності), а також підвищений рівень фосфатидиллінозиту (показник мембранодеструкції) та лізофосфатидилхоліну в пацієнтів з холелітазом підтверджують роль порушення метаболізму ФЛ у розвитку ЖКХ у дітей.

3. Накопичення лізофосфатидилхоліну (токсичної фракції фосфоліпідів) свідчить про інтенсифікацію процесів ПОЛ і підвищення активності фосфоліпаз, які вибірково руйнують ліпідні мембрани, порушуючи їх стабільність.

4. Враховуючи дані жирнокислотного вмісту жовчі пацієнтів із холелітазом (накопичення арахиднової та пальмітинової ЖК), ми можемо припустити, що фосфатидилхолін (лецитин) у жовчі хворих на холелітаз представлений арахидонатом лецитину та дигальмітоліфосфатидилхоліном, які відіграють важливу роль у патогенезі холелітазу. За умови зниженого вмісту ФЛ дигальмітоліфосфатидилхоліну та сфінгомеліну підвищують кристалізацію холестерину жовчі. Підвищений рівень фосфатидилхоліну та сфінгомеліну, накопичення ХС та певних ЖК у жовчі лежить в основі епітопагогенезу холелітазу та інших захворювань гепатобілярної системи і може бути результатом порушення клькисного та якісного складу ліпідів, що надходять з їжею (зменшене надходження з їжею есенціальних фосфоліпідів, пробіотичних продуктів, а також надмірне вживання продуктів, що містять пальмову олію, транс-жирів та омега-6 поліненасичених ЖК).

5. Дані проведених досліджень вмісту ЖК, ФЛ та ХС у жовчі свідчать про їх епітопагогенетичну роль у механізмі формування холелітазу в дітей, що потребує якісного нового підходу до розробки більш ефективного лікувально-профілактичного комплексу, дія якого буде спрямована на кожну з патогенетичних ланок розвитку ЖКХ. З цією метою пропонується застосовувати препарати лецитину (ліволакт), омега-3 поліненасичених ЖК (смайт-омега), пре- та пробіотики (біфлакт), природні сорбенти (мульгосорб) у вікових дозах з одночасним вилученням шкідливих продуктів, які призводять до порушень ліпідного метаболізму.

## Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення складу транс- та цис-форм ЖК у сироватці крові та жовчі пацієнтів з холелітазом дасть змогу провести якісну профілактику холелітазу в дітей групи ризику та підвищити ефективність лікування пацієнтів з ЖКХ.

4. Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста / под ред. Л.А. Харитоновой, А.М. Запруднова. — Москва, 2012. — 30 с.
5. Клинические, анamnестические, ультрасонографические и микробиологические особенности желчнокаменной болезни в детском возрасте / В.П. Булатов, А.А. Камалова, Г.А. Хунулина [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2009. — № 5. — С. 40–43.
6. Місенко Р.О. Частота та структура захворюваності дітей в Україні та шляхи її зниження / Р.О. Місенко // Современная педиатрия. — 2009. — № 2 (24). — С. 10–14.

7. Осьодло Г.В. Фізико-хімічна стадія холестеринового калькулозу: акцент на фосфоліпідному компоненті жовчі / Г.В. Осьодло // Новітні медицини і фармації. — 2013. — № 15 (466). — С. 6–7.
8. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення: наказ від 29.01.2013 р. № 59 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрана.
9. Харитонова Л.А. Терапевтична тактика при желчнокам'яній хворобі у дітей / Л.А. Харитонова // Експериментальна і клінічна гастроентерологія. — 2011. — № 1. — С. 72–77.
10. Хоха П.Н. Динаміка захворюваності захворюваннями органів травлення дітей в тече́нні 3 лет / Р.Н. Хоха // Акт. пробл. педіатрії: матер. XVI конгр. педіатров Росії з міжнарод. участієм. — Москва, 2012. — С. 814.
11. Шадрин О.Г. Пошкоди з терапії ранньої стадії желчнокам'яної хвороби у дітей / О.Г. Шадрин, Е.В. Шутова // Здоров'я ребенка. — 2013. — № 7 (50). — С. 176–180.
12. Gaby A.R. Nutritional approaches to prevention and treatment of gallstones / A.R. Gaby // *Altern. Med. Rev.* — 2009. — № 14 (3). — P. 258–267.
13. Lifestyle and gallstone disease: scope for primary prevention / S. Sachdeva, Z. Khan, M.A. Ansari [et al.] // *Indian J. Community Med.* — 2011. — № 6 (4). — P. 263–267.
14. Nutritional factors (nutritional aspects) in biliary disorders: bile acid and lipid metabolism in gallstone diseases and pancreatobiliary maljunction / S. Tazuma, K. Kanno, A. Sugiyama [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Suppl. 4. — P. 103–107.
15. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol / H.H. Wang, P. Portincasa, O. de Bari [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2013. — № 43 (4). — P. 413–426.
16. Swenson J. Gallstone disease in children / J. Swenson, E. Makin // *Semin. Pediatr. Surg.* — 2012. — № 21 (3). — P. 255–265.
17. Yoo E.H. The prevalence and risk factors for gallstone disease / E.H. Yoo, S.Y. Lee // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2009. — № 47. — P. 795–807.

#### Значення біохімічного дослідження жовчі как індикатора порушень метаболізму жирних кислот, фосфоліпідів и холестеріна у дітей з холелітіазом

**А.В. Тяжка, В.В. Смищук, Т.С. Брюзіна**

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

**Цель** — дослідити содержание жирних кислот, фосфоліпідів и холестеріна в жовчі дітей з холелітіазом и групи риска методом газожидкостной и тонкослойной хроматографии, оцінити виявлені порушення.

**Пацієнти и методи.** Проведено дослідження содержания жирних кислот, фосфоліпідів и холестеріна жовчі 32 пацієнтів в візмісті от 3 до 18 лет; 20 боліх з холелітіазом (I група), 12 дітей з групи риска (II група) методом газожидкостной и тонкослойной хроматографии.

**Результати.** Виявлені порушення содержания жирних кислот, фосфоліпідів и холестеріна жовчі у пацієнтів обох груп з достовірними различиями по отдельним показателям. ПОВЫШЕНЫЙ УРОВЕНЬ холестеріна, мІРІСТИНОВОЙ, СТЕАРИНОВОЙ, ПАЛЬМИТИНОВОЙ, ПЕНТА- И ГЕПТАДЕКАНОВОЙ, АРАХІДОНОВОЙ И ЛИНОЛЕОВОЙ ЖИРНЫХ КИСЛОТ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ О НАРУШЕНИИ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ В ОРГАНИЗМЕ И ГЕНЕТАБИЛЬНОЙ РАЙОНІ. СНИЖЕНЫЙ УРОВЕНЬ фосфатидилхолина, ПОВЫШЕНОЕ содержание сфинголипидов и линофосфатидилхолина (токсичной фракції фосфоліпідів, которая является індикатором активизации процессов перекисного окисления липидов) у пацієнтів обох груп, ПОРУШЕНИЕ соотношения фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина (связано с уменьшением активности антиоксидантных систем, которые реагируют на повреждение клеточных мембран, и свидетельствует о ПОВЫШЕНОМ синтезе фосфатидилхолина с фосфатидилэтаноламином), а также ПОВЫШЕНЫЙ уровень фосфатидилэтанола у пацієнтів з холелітіазом подтверждают роль нарушения метаболізма фосфоліпідів в развитии желчнокам'яной хвороби у дітей.

**Выводы.** Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о необходимости определения состава жирных кислот, фосфоліпідів и холестеріна жовчі у пацієнтів групи риска с целью профилактики холелітіаза, боліх з желчнокам'яной хворобой — для ПОВЫШЕНИЯ эффективности лечения. При выявлении нарушения метаболізма жирных кислот, фосфоліпідів и холестеріна у детей обеих групп рекомендуется применять препараты лецитина (ливолакт), омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (смайт-омега), пробиотики (бифилакт) и природные сорбенты (мультисорб).

**Ключевые слова:** дети, холелітіаз, жирные кислоты, фосфоліпіды, холестерин, профилактика.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA 2015. 1(61):63-67;doi10.15574/PP.2015.61.63

#### Importance of bile biochemical studies as an indicator of fatty acids, phospholipids and cholesterol metabolic disorders in children with cholelithiasis

**O.V. Tyazhka, V.V. Smishchuk, T.S. Bryuzina**

A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Purpose** — to examine the content of fatty acids, phospholipids and cholesterol in the bile of children with cholelithiasis and risk group by gas-liquid and thin-layer chromatography, to assess revealed disorders.

**Patients and methods.** We studied fatty acids, phospholipids and cholesterol levels in bile of 32 patients aged 3 to 18 years: 20 children — patients with cholelithiasis (I group), 12 children — risk group (II group) by gas-liquid and thin-layer chromatography.

**Results.** We observed violations of fatty acids, phospholipids and cholesterol bile contents in patients of both groups with significant differences in certain indicators. Elevated cholesterol, myristic, stearic, palmitic, linoleic and arachidonic fatty acids contents, decreased oleic and linoleic FA levels indicate lipid metabolism disorder in organism and in hepatobiliary system. Reduced phosphatidylcholine, high sphingomyelin and isophosphatidylcholine contents in patients of both groups, elevated level of phosphatidylcholine accompanied by low phosphatidylethanolamine content, high level of phosphatidylinositol (indicator of cell membranes destruction) in patients with cholelithiasis confirms the role of phospholipid metabolism in the development of cholelithiasis in children.

**Conclusions.** The results of our study indicate the importance of fatty acids, phospholipids and cholesterol determination in bile of patients at risk for the prevention, in children with cholelithiasis — for improvement of the effectiveness of treatment. After revealed LCD, phospholipids and cholesterol metabolism disorder in children of both groups we recommend to use lecithin (Ivovakt), omega-3 polyunsaturated fatty acids (smart-omega), probiotics (bifilakt) and natural sorbents (multisorb).

**Key words:** children, cholelithiasis, fatty acids, phospholipids, cholesterol, prevention.

#### Сведения об авторах:

**Тяжка Александра Васильевна** — д.мед.н. проф., зав. каф. педіатрії №1 НМУ ім. А.А. Богомольця.

Адрес: г. Київ, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел. (044) 465-17-88. E-mail: [pediatric1@bmi.kyiv.ua](mailto:pediatric1@bmi.kyiv.ua)

**Смищук Вера Васильевна** — ассистент каф. педіатрії №1 НМУ ім. А.А. Богомольця.

Адрес: г. Київ, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел.раб. (044) 465-17-88.

**Брюзіна Т.С.** — каф. педіатрії №1 НМУ ім. А.А. Богомольця.

Адрес: г. Київ, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел.раб. (044) 465-17-88.

Статья поступила в редакцию 28.12.2014 г.