

УДК 616.366–003.7:612.357.64

ИЗМЕНЕНИЕ БЕЛКОВОГО И ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Чертаев И. В., Никольская В. А., Чайка А. В.

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь, Россия
E-mail: 5612178@ukr.net*

В данной статье с точки зрения современных научных позиций рассмотрены вопросы патогенеза желчнокаменной болезни, классификации образования желчных камней, систематизированы биохимические критерии, используемые в диагностике желчнокаменной болезни. Освещены особенности изменений белкового и липидного метаболизма при желчнокаменной болезни в детском возрасте.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, желчные камни, белковый метаболизм, липидный метаболизм, биохимические показатели крови и мочи.

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ), или холелитиаз (от греч. *chole* – желчь и *lithos* – камень) – заболевание, характеризующееся образованием конкрементов в желчном пузыре или желчных протоках [1]. Это заболевание, известное с древних времен. Некоторые сведения о ЖКБ имеются в трудах Гиппократ (V–IV век до н. э.). Он не только описал симптомы заболевания, но и попытался определить роль желчи в организме человека. Описание характерных симптомов и первых способов лечения ЖКБ приводят в своих сочинениях Авиценна, Цельс, Дж. Морганьи, а Гален и Везалий обнаруживали желчные камни при вскрытии трупов [2].

Поскольку показания для диагностирования холецистэктомии возникают лишь в 20–30% случаев с ранее бессимптомным течением холелитиаза, то ЖКБ считается относительно доброкачественным заболеванием. Тем не менее осложнения этого заболевания приводят к значительному расходу материальных ресурсов здравоохранения на их лечение [3, 4].

Целью данной статьи является обобщение современных сведений об особенностях изменений на физиологическом и биохимическом уровне процессов, вызванных желчнокаменной болезнью. В работе представлены современные научные взгляды, касающиеся этиологии ЖКБ, результаты последних исследований по патофизиологии холелитиаза. Впервые предпринята попытка систематизировать разрозненные данные о физиолого-биохимическом статусе крови у детей с ЖКБ.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Образование желчных камней и их классификация

Холестериновые камни часто содержат центральное ядро, в котором преобладают пигменты. Они могут быть гомогенно кальцифицированы или же иметь кальцифицированную оболочку. В других случаях эти камни состоят из серовато-белых отложений холестерина. Некальцифицированные камни, состоящие преимущественно из холестерина, визуализируются при диагностической ультрасонографии верхних отделов живота. При традиционной же рентгенографии они не видны (рентгенопрозрачны) [2]. *Черные пигментные камни* напоминают ягоды тутового дерева (шелковицы) или терновника и имеют черную окраску. *Коричневые пигментные камни* – землисто-коричневые, крошащиеся. Оба этих типа камней визуализируются как при ультразвуковом исследовании, так и при традиционной рентгенографии [2]. Классификация желчных камней у человека представлена в таблице 1. Типы желчных камней представлены на рисунке 1 [5].

Таблица 1

Классификация желчных камней у человека [2]

Тип	Состав	Типичная локализация	Частота встречаемости	Выявление
Холестериновые камни	≥50% холестерина от массы камня	Желчный пузырь	80–90% всех камней	Рентгенопрозрачные
Коричневые пигментные камни	Билирубинат кальция	Желчные протоки	В 10–20% случаев после операций на билиарном тракте	Рентгеноконтрастные
Черные пигментные камни	Полимеры билирубина, дипирролен, муцин	Желчный пузырь, реже – желчные протоки	10–20%, особенно в пожилом возрасте	Рентгеноконтрастные

Причины возникновения ЖКБ традиционно принято рассматривать в основном с позиции образования желчных камней (литогенез) [2, 5–6]. На образование холестериновых камней влияют три основных фактора: перенасыщенность печеночной желчи холестерином, осаждение моногидрата холестерина в виде кристаллов и нарушение функции желчного пузыря (рис. 2) [5].

Изменение состава печеночной желчи. Желчь на 85–95 % состоит из воды. Холестерин, который нерастворим в воде и в норме находится в желчи в растворенном состоянии, секретируется канальцевой мембраной в виде однослойных фосфолипидных пузырьков (рис. 3) [5]. В печеночной желчи, не насыщенной холестерином и содержащей достаточное количество желчных кислот,

пузырьки растворяются до липидных *мицелл* со смешанным составом. Последние имеют гидрофильную наружную поверхность и гидрофобную внутреннюю поверхность, содержащую холестерин.



Рис. 1. Типы желчных камней: а – два фесетчатых холестериновых камня. На фрагменте сверху видна слоистая структура за счет отложений кристаллов холестерина; б – камни, извлеченные из общего желчного протока: р – коричневый пигментный камень, ch – холестериновый камень; с – черный пигментный камень [5].

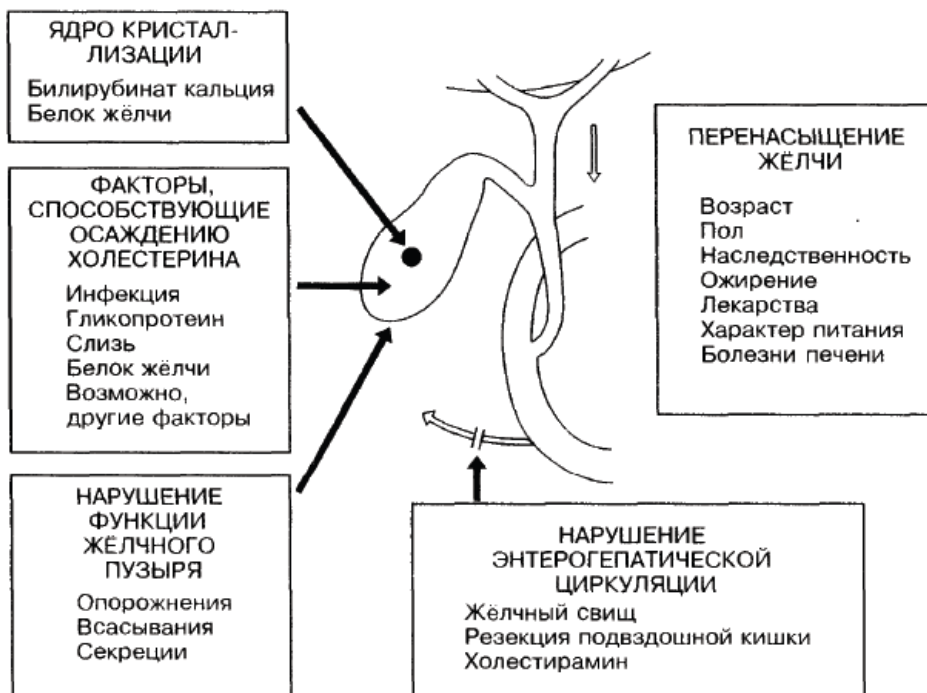


Рис. 2. Факторы, влияющие на образование холестериновых камней [5].

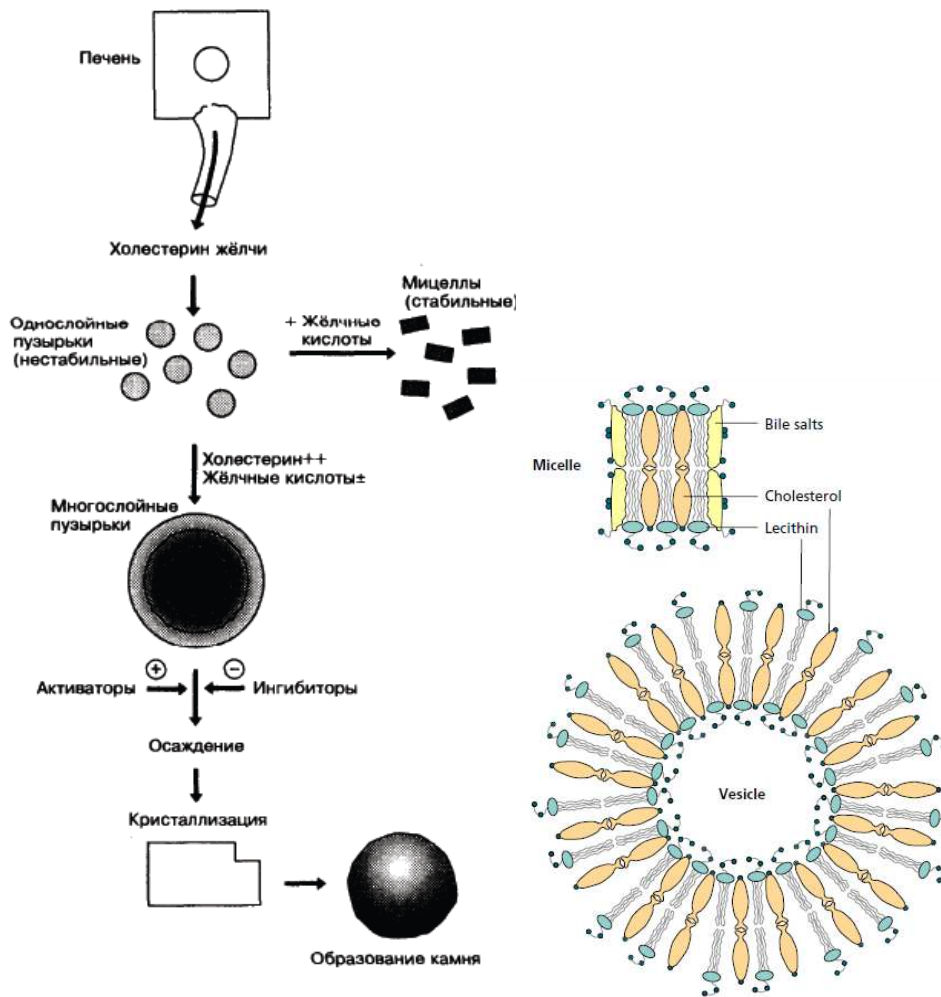


Рис. 3. Общая схема: кристаллизация холестерина в желчи (слева) и строение смешанных мицелл и холестерино-фосфолипидных пузырьков (справа) [5].

С включением фосфолипидов в стенки мицелл происходит их рост. Эти смешанные мицеллы способны удерживать холестерин в термодинамически стабильном состоянии [5]. Такое состояние характеризуется низким индексом насыщения холестерином, который рассчитывается из молярного соотношения холестерина, желчных кислот и фосфолипидов. При высоком индексе насыщения холестерином (при перенасыщении желчи холестерином или снижении концентрации желчных кислот) холестерин не может быть транспортирован в виде смешанных мицелл. Его избыток транспортируется в фосфолипидных пузырьках, которые нестабильны и могут агрегироваться. При этом формируются крупные многослойные пузырьки, из которых и осаждаются кристаллы моногидрата холестерина (см. рис. 3). Процесс агрегации и слияния пузырьков и факторы, влияющие на него и на кристаллизацию

холестерина, остаются невыясненными. Важность этих процессов подчеркивает тот факт, что необходимое условие возникновения желчных камней – перенасыщение желчи холестерином – не является единственным звеном патогенеза.

Желчь часто бывает перенасыщена холестерином и при отсутствии холестериновых камней [5]. Тем не менее в западных странах почти у всех больных желчнокаменной болезнью находят перенасыщение желчи холестерином вследствие возрастания отношения холестерин/желчные кислоты. У большинства больных основным нарушением является снижение секреции желчных кислот печенью, которое вызвано уменьшением их общего пула [5]. Более интенсивная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот подавляет их синтез.

Некоторыми исследователями была установлена повышенная активность НМО–СоА–редуктазы и более высокая интенсивность синтеза холестерина у больных по сравнению со здоровыми людьми [7].

Осаждение холестерина. Осаждение кристаллов моногидрата холестерина из многослойных пузырьков является ключевым звеном в физиологии образования желчных камней. При этом способность желчи активизировать или подавлять осаждение играет большую роль, чем ее перенасыщение холестерином. Время осаждения у больных с желчными камнями существенно меньше такового при отсутствии желчных камней, а при множественных конкрементах оно меньше, чем при одиночных [8]. Взаимодействие факторов, приводящих к осаждению холестерина, является сложным. В литогенной желчи повышена концентрация белка. К белкам, ускоряющим осаждение (пронуклеаторам), относятся муцин желчного пузыря, N–аминопептидаза, кислый α_1 –гликопротеин, иммуноглобулин и фосфолипаза С [5]. Аспирин уменьшает продукцию слизи желчным пузырем, поэтому он, как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, тормозит образование желчных камней [9]. К факторам, замедляющим осаждение (ингибиторам), относятся аполипопротеины A_1 и A_2 [10] и гликопротеин с молекулярной массой 120 кДа [11]. Роль взаимодействия рН и концентрации кальциевых ионов в образовании камней *in vivo* еще предстоит установить. Урсодезоксихолевая кислота, равно как и уменьшение насыщения желчи холестерином, также увеличивает время осаждения, что может быть использовано для профилактики рецидивов желчнокаменной болезни [12]. В центре холестериновых камней находится билирубин, что позволяет думать о возможности осаждения кристаллов холестерина в желчном пузыре на белково-пигментные комплексы.

Биохимия крови и мочи при ЖКБ

При хроническом холецистите вне обострения и бессимптомном холецистолитазе картина периферической крови нормальная [13]. Биохимический анализ крови информативен только после приступа колики [14–15] (при развитии острого холецистита и сопутствующего холангита и др. осложнений ЖКБ): наблюдаются изменения уровня концентрации ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ) [15–16], аспаратаминотрансферазы (АСТ) [14–15], щелочной фосфатазы (ЩФ) [13, 15], γ –глутамилтрансферазы (ГГТ)

[13, 15–16], параоксоназы–1 (PON1) и малонового диальдегида [17], а также таких веществ как билирубин [14–16] и холестерин [14, 17–20]. Под определением уровня холестерина в крови нередко понимают показатели липидного обмена в целом: общий холестерин крови, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) [18]. Так как высокая концентрация ЛПВП существенно снижает риск атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, холестерин ЛПВП иногда называют «хорошим холестерином» (альфа-холестерином) в отличие от «плохого холестерина» ЛПНП, который, наоборот, увеличивает риск развития атеросклероза [21–22]. ЛПВП обладают максимальной среди липопротеинов плотностью из-за высокого уровня белка относительно липидов. PON1 – фермент, относящийся к классу арилдиалкилфосфатаз (арилэстераз), осуществляющих деструкцию (гидролиз) фосфорорганических соединений (нейротоксинов). PON1 существует в двух формах: свободной и мембраносвязанной. Содержание свободной параоксоназы в плазме крови в несколько раз превосходит количество фермента в органах и тканях [23–24]. В организме PON1 тесно связана с комплексом липопротеидов высокой плотности ЛПВП [25–26], соответственно при ЖКБ его уровень значительно снижается. В ходе исследований, проведенных Atamer и соавт. [17], также было установлено, что при ЖКБ достоверно повышается уровень малонового диальдегида (MDA), а уровень MDA и общего холестерина при ЖКБ имеет прямую корреляцию с уровнем глюкозы в крови.

При остром течении ЖКБ возможны следующие физиологические проявления: возникновение лейкоцитоза ($11-15 \times 10^9/\text{л}$) [15], увеличение СОЭ (скорость оседания эритроцитов) [15] и протромбинового индекса (показателя свертываемости крови) [14], снижение секреции или активности панкреатической липазы [27], значительное увеличение уровня инсулина и лептина (пептидный гормон, подавляющий аппетит) [20]. Общая биохимия крови в норме и при обострениях и осложнениях ЖКБ представлена в таблице 2 [13–20, 27–28].

Таблица 2

Биохимия крови в норме и при ЖКБ

Показатель	Уровень в норме		Уровень при ЖКБ
	Женщины	Мужчины	
1	2	3	4
АЛТ	≤ 31 ЕД/л	≤ 45 ЕД/л	Повышен (до 5–10 раз)
АСТ	≤ 31 ЕД/л	≤ 47 ЕД/л	Повышен (до 5–10 раз)
ЩФ	35–104 МЕ/л	40–129 МЕ/л	Повышен (≥ 3 раза)
ГГТ	5–36 МЕ/л	8–61 МЕ/л	Повышен (≥ 3 раза)

1	2	3	4
РОН1	3,1–4,1 мкг/мл	3,1–4,1 мкг/мл	Понижен значительно
Билирубин	3,4–17,1 мкмоль/л	3,4–17,1 мкмоль/л	Повышен до 51–120 мкмоль/л
Холестерин (общий)	≤ 5 ммоль/л	≤ 5 ммоль/л	Повышен (≥ 6,2 ммоль/л)*
ЛПНП	≤ 3 ммоль/л	≤ 3 ммоль/л	Повышен (≥ 4,9 ммоль/л)
ЛПВП	≥ 1,2 ммоль/л	≥ 1,2 ммоль/л	Понижен значительно
Инсулин	3–28 мкЕд/мл	3–28 мкЕд/мл	Повышен значительно
Лептин	0,5–13,8 нг/мл	1,1–27,6 нг/мл	Повышен значительно
Панкреатическая липаза	0–190 ед/мл	0–190 ед/мл	Снижение секреции или активности фермента
Лейкоциты	3,2–10,6x10 ⁹ /л	3,2–10,6x10 ⁹ /л	Повышен (11–15x10 ⁹ /л)
СОЭ	3–15 мм/ч	2–10 мм/ч	Повышен
Протромбиновый индекс (по Квику)	78–142%	78–142%	Повышен

Примечание: * – повышение уровня холестерина в крови, так называемая гиперхолестеринемия, наблюдается в 50 % случаев желчнокаменной болезни [18].

Анализ мочи – в норме билирубин не присутствует в моче, при повышении его количества в крови моча приобретает темный цвет («цвета темного пива») и в ней определяется билирубин, что свидетельствует о заболеваниях печени и желчевыводящих путей [14, 16, 29]. Важным диагностическим признаком ЖКБ является определение уробилиногена в моче, суточное содержание которого в норме составляет от 0,64 до 4,0–6,0 мг [30–31].

Особенности желчнокаменной болезни у детей

Желчнокаменная болезнь у детей – это наследственно детерминированная по рецессивному типу наследования [32] болезнь гепатобилиарной системы, в основе которой лежит нарушение физиологических процессов желчеобразования и желчевыделения, сопровождающаяся хроническим воспалением с прогрессирующим течением, закономерным исходом которого является склероз и дистрофия желчного пузыря [33]. Согласно данным литературы, риск наследования ЖКБ составляет от 30 до 75 %; риск развития ЖКБ увеличивается в 5–6 раз при наличии избыточной массы тела [34]. Также причинами возникновения ЖКБ являются [32, 35–36]: неблагоприятная экологическая обстановка, нарушения метаболизма, anomalies развития желчевыводящей системы, искусственное вскармливание, ante- и

перинатальная патология, экстракорпоральное оплодотворение, врожденные варианты гиперхолестеринемии [37].

Установлено, что причинами усиленного выделения в желчь холестерина и первичного снижения синтеза желчных кислот у детей служит повышение активности гидроксиметил-глутарил-СоА-редуктазы, которая регулирует синтез холестерина и угнетение холестерин-7- α -гидроксилазы – основного фактора, лимитирующего окисление холестерина в желчные кислоты [38]. Важную роль в литогенезе играют также нарушения энтерогепатической циркуляции и качественного пула желчных кислот. Образованию кристаллов холестерина предшествует гиперсекреция муцина слизистой оболочкой желчного пузыря, так как литогенез происходит в муциновом геле, который удерживает кристаллы холестерина в желчном пузыре. Существенная роль в кристаллизации холестерина отводится состоянию слизистой оболочки желчного пузыря, его моторно-эвакуаторной функции, однако самое важное – накопление кристаллов в муциновом геле [33, 38].

Вопросам изучения липидного спектра крови у детей, в том числе у детей с патологией пищеварительной системы, посвящены немногочисленные работы исследователей последних лет. Согласно данным литературы, каждый шестой ребенок в возрасте 5 лет имеет нарушения липидного обмена. Гиперхолестеринемия выявляется у 7–50 % обследованных детей в зависимости от нозологии и возраста ребенка [39]. Дислипидемии, являющиеся фактором риска атеросклеротического процесса, у детей и подростков встречаются достаточно часто – свыше 20% случаев [40–41]. Мальчики и девочки в возрасте до 3 лет болеют ею одинаково часто; от 4 до 7 лет мальчики болеют в 2 раза чаще, чем девочки. В возрасте от 8 до 9 лет соотношение, подверженных заболеванию мальчиков и девочек составляет 1:1, в 10–12 лет – 1:2, а в подростковом возрасте – 1:3 [42]. Если 15–20 лет назад диагноз холелитиаза устанавливался достаточно редко и лишь в случаях уже образовавшихся камней, то сейчас это распространенный диагноз.

Особенности ЖКБ в детском возрасте:

- желчные камни могут образовываться даже на первом году жизни, однако клинические признаки болезни проявляются зачастую на 2 года позже [32];
- ранее считалось, что у детей раннего возраста образуются билирубиновые камни, а у подростков – холестериновые [38], однако более поздние работы показали, что велика вероятность образования любого типа камней [32];
- чаще болеют девочки (связь с эндокринной перестройкой организма, например, высоким уровнем прогестерона) [38–39];
- высокая частота отягощенной наследственности по ЖКБ среди родственников I степени родства (75%) [38].
- показатели биохимии крови нередко находятся на верхней границе возрастных нормативов [43] (табл. 3).

Так же, как и у взрослых, у детей вне приступов колики картина периферической крови нормальная. В гемограмме на высоте приступа у 2/3 детей с болевой формой наблюдается умеренный лейкоцитоз, ускорение СОЭ до 25 мм/час, более чем у половины детей – увеличение ЩФ [44–45].

Таблица 3
Биохимия крови у детей в норме и при обострении ЖКБ [44–50]

Показатель	Возрастная группа	Уровень при ЖКБ		Уровень в норме
		М	Д	
1	2	3	4	5
АЛТ	8–15 лет	34,06±3,13*/18,36±1,64		10–40
АСТ	8–15 лет	30,00±2,38*/29,78±2,60		15–40
ЛДГ, ед/л	1–3 года	42,14±5,82		≤576
ЩФ, ед/л	1–3 года	80,50±8,40		≤350
	8–15 лет	262,20±23,35*/329,63±56,15		107–213
Билирубин (общий), мкмоль/л	8–15 лет	12,48±0,83*/12,60±1,07		5–21
Холестерин (общий), ммоль/л	до 1 года	4,27±0,26	4,75±0,25	<3,94
	1–2 года	4,80±0,12	4,90±0,30	
	2–3 года	4,23±0,09	4,23±0,24	
	8–15 лет	4,65±0,14*/4,43±0,12		4,6±0,72
	0–17 лет	6,9±0,2		3,5–6,5
	2–17 лет	7,4±0,3**		
ЛПНП, ммоль/л	до 1 года	2,58±0,08	2,70±0,40	<2,32
	1–2 года	2,54±0,10	2,39±0,07	
	2–3 года	2,32±0,04	2,48±0,18	
	8–15 лет	2,88±0,08*/2,51±0,09		1,66–3,44
ЛПОНП, ммоль/л	до 1 года	0,56±0,07	0,50±0,05	<0,30
	1–2 года	0,54±0,05	0,65±0,09	
	2–3 года	0,68±0,05	0,50±0,15	
ЛПВП, ммоль/л	до 1 года	1,48±0,07	1,50±0,10	>1,42
	1–2 года	1,48±0,02	1,53±0,08	
	2–3 года	1,50±0,03	1,43±0,05	
	8–15 лет	1,26±0,05*/1,40±0,05		0,96–1,91
	0–17 лет	2,8±0,3		1,7–4,5
	2–17 лет	3,8±0,3**		
Триглицериды, ммоль/л	до 1 года	0,75±0,13	1,20±0,05	<1,1
	1–2 года	1,05±0,05	1,13±0,07	
	2–3 года	1,32±0,05	1,20±0,10	
	8–15 лет	1,57±0,11*/0,90±0,06		0,36–1,48

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5
Инсулин, пмоль/л	8–15 лет	145,57±96,79*/25,54±24,43		20–160
Глюкоза, моль/л	8–15 лет	5,11±0,06*/4,63±0,12		3,3–5,6
Лейкоциты, WBC·10 ⁹ /л	0–17 лет	умеренный лейкоцитоз		4–10
СОЭ, мм/час	0–17 лет	18-20		≤15
	2–17 лет	15-25**		
С-пептид, нг/мл	8–15 лет	3,16±1,53*/0,56±1,13		0,48–3,3
НОМА-IR, ед.	8–15 лет	4,85±2,81*/1,40±0,67		<3,2
КА, ед.	8–15 лет	3,03±0,06*/1,92±0,08		2,3–3,3

Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЛПОПН – липопротеины очень низкой плотности; * – при сопутствующем ожирении и метаболическом синдроме; ** – при осложнении в виде калькулезного холецистита; КА – коэффициент атерогенности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь – заболевание, характеризующаяся образованием конкрементов в желчном пузыре или желчных протоках, наиболее распространёнными из которых являются холестериновые камни. На физиологию образования холестериновых камней влияют три основных фактора: перенасыщенность печеночной желчи холестерином, осаждение моногидрата холестерина в виде кристаллов и нарушение функции желчного пузыря. При хроническом холецистите вне обострения и бессимптомном холецистолитиазе картина периферической крови нормальная. Биохимический анализ крови информативен только после приступа колики: наблюдаются изменения уровня концентрации ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, РОН1 и малонового диальдегида, билирубина и холестерина. При остром течении ЖКБ возможно появление лейкоцитоза, увеличение СОЭ и протромбинового индекса, снижение секреции или активности панкреатической липазы, значительное увеличение уровня инсулина и лептина. Важным диагностическим признаком ЖКБ является определение билирубина и уробилиногена в моче.

Желчнокаменная болезнь у детей – это наследственно детерминированная болезнь гепатобилиарной системы, в основе которой лежит нарушение процессов желчеобразования и желчевыделения. Причиной усиленного выделения в желчь холестерина и первичного снижения синтеза желчных кислот у детей служит повышение активности гидроксиметил-глутарил-СоА-редуктазы. Важную роль в литогенезе играют нарушения энтерогепатической циркуляции и качественного пула желчных кислот. Факторами риска ЖКБ у детей являются плохая экологическая обстановка, обменные нарушения, аномалии развития желчевыводящей системы, искусственное вскармливание, анте- и перинатальная патология, экстракорпоральное оплодотворение. Вне приступов колики ЖКБ

картина периферической крови у детей нормальная. В гемограмме на высоте приступа у 2/3 детей с болевой формой наблюдается умеренный лейкоцитоз, ускорение СОЭ до 25 мм/час, более чем у половины детей – увеличение ЩФ. В целом, биохимические показатели крови нередко находятся на верхней границе возрастной нормы.

Список литературы

1. Покровский В.И. Энциклопедический словарь медицинских терминов / В.И. Покровский. – Москва: Медицина, 2005. – 1592 с.
2. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / Т.Э. Скворцова, С.И. Ситкин, В.Г. Радченко [и др.]. – Москва: Форте принт, 2013. – 32 с.
3. Everhart J.E. The burden of selected digestive diseases in the United States / J.E. Everhart, M. Donowitz, E. Adams, K. Cronin, C. Goodman, E. Gemmen, S. Shah, A. Avdic, R. Rubin // *Gastroenterology*. – 2002. – V. 122, № 5. – P. 1500–1511.
4. Everhart J.E. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States / J.E. Everhart, M. Khare, M. Hill, K.R. Maurer // *Gastroenterology*. – 1999. – V. 117, № 3. – P. 632–639.
5. Шерлок Ш. Заболевания печени и жёлчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – Москва: ГЭОТАР, 1999. – 864 с.
6. Вовк Е.И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: что нового / Е.И. Вовк // *Лечащий врач*. – 2011. – Т. 2. – С. 58–65.
7. Желчнокаменная болезнь: [руководство] / С.А. Дадвани, П.С. Ветшев, А.М. Шулутко [и др.]. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 176 с.
8. Jünger D. Cholesterol nucleation time in gallbladder bile of patients with solitary or multiple cholesterol gallstones / D. Jünger, T. Lang, C. von Ritter, E. Pratschke, G. Paumgartner // *Hepatology*. – 1992. – V. 15, № 5. – P. 804–808.
9. Hood K. Prevention of gallstone recurrence by non-steroidal anti-inflammatory drugs / K. Hood, D. Ruppin, D. Gleeson, R.H. Dowling // *The Lancet*. – 1988. – V. 332, № 8622. – P. 1223–1225.
10. Kibe A. Inhibition of cholesterol crystal formation by apolipoproteins in supersaturated model bile / A. Kibe, R.T. Holzbach, N.F. Larusso, S.J. Mao // *Science*. – 1984. – V. 225, № 4661. – P. 514–516.
11. Ohya T. Isolation of a human biliary glycoprotein inhibitor of cholesterol crystallization / T. Ohya, J. Schwarzendrube, N. Busch, S. Gresky, K. Chandler, A. Takabayashi, H. Igimi, K. Egami, R.T. Holzbach // *Gastroenterology*. – 1993. – V. 104, № 2. – P. 527–538.
12. Portincasa, P. Cholesterol crystallization in bile / P. Portincasa, K.J. van Erpecum, G.P. Vanberge-Henegouwen // *Gut*. – 1997. – V. 41, № 2. – P. 138–141.
13. Григорьев П. Я. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика / П. Я. Григорьев, И. П. Солюянова, А. В. Яковенко // *Леч. врач*. – 2002. – Т. 6. – С. 26–32.
14. Желчнокаменная болезнь. URL: <http://lookmedbook.ru/disease/zhelchnokamennaya-bolezn/female> (дата обращения: 18.01.2015).
15. Желчнокаменная болезнь – Диагностика. URL: http://ilive.com.ua/health/zhelchnokamennaya-bolezn-diagnostika_85659i15947.html (дата обращения: 18.01.2015).
16. Анализы при желчекаменной болезни. URL: <http://laboratories.com.ua/analizy-pri-zhelchekamennoy-bolezni.html> (дата обращения: 18.01.2015).
17. Atamer A. Evaluation of paraoxonase, malondialdehyde, and lipoprotein levels in patients with asymptomatic cholelithiasis / A. Atamer, A.O. Kurdas-Ovunc, A. Yesil, Y. Atamer // *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. – 2014. – V. 20, № 1. – P. 66–73.
18. Уровень холестерина. URL: <http://cholesterol.com.ua/cholesterol-uroven-v-krovi.html> (дата обращения: 18.01.2015).
19. Chen L.Y. Metabolic syndrome and gallstone disease / L.Y. Chen, Q.H. Qiao, S.C. Zhang, Y.H. Chen, G.Q. Chao, L.Z. Fang // *World journal of gastroenterology*. – 2012. – V. 18, № 31. – P. 4215–4220.

20. Atamer A. Evaluation of leptin and insulin resistance in patients with cholelithiasis. / A. Atamer, A.O.K. Övünç, A. Yeşil, Y. Atamer // *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*. – 2013. – V. 50. – P. 266–272.
21. Good vs. bad cholesterol. American Heart Association. URL: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/AboutCholesterol/Good-vs-Bad-Cholesterol_UCM_305561_Article.jsp
22. Barter P. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events / P. Barter, A.M. Gotto, J.C. LaRosa, J. Maroni, M. Szarek, S.M. Grundy, J.J.P. Kastelein, V. Bittner // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – V. 357, № 13. – P. 1301–1310.
23. Aldridge W.N. Serum esterases. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination. / W.N. Aldridge // *Biochem J*. – 1953. – V. 53, № 1. – P. 110–117.
24. Aldridge W.N. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. / W.N. Aldridge // *Biochem J*. – 1953. – V. 53, № 1. – P. 117–24.
25. Aviram M. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities selective action of human paraoxonase allozymes Q and R / M. Aviram, S. Billecke, R. Sorenson, C. Bisgaier, R. Newton, M. Rosenblat, B. La Du // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 1998. – V. 18, № 10. – P. 1617–1624.
26. Kitchen B.J. Effects of lipid removal on the molecular size and kinetic properties of bovine plasma arylesterase / B.J. Kitchen, C.J. Masters, D.J. Winzor // *Biochem J*. – 1973. – V. 135, № 1. – P. 93–99.
27. Северин Е.С. Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами / Е.С. Северин, А.Я. Николаев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 448 с.
28. Боева О.И. Анализ показателей липидного обмена при кальцинирующей болезни аортального клапана. / О.И. Боева, Е.В. Щеглова, Л.И. Лайпанова [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 7. – С. 21–25.
29. Расшифровка общего анализа мочи. URL: <http://www.tiensmed.ru/news/obshianalizmoci-f8j.html> (дата обращения: 18.01.2015).
30. Комов В.П. Биохимия / В.П. Комов, В.Н. Шведова. – Москва: Дрофа, 2004. – 638 с.
31. Общий анализ мочи. URL: <http://www.fermento.ru/urine-tests/overall/> (дата обращения: 18.01.2015).
32. Лупаш Н.Г. Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005. – 40 с.
33. Детские болезни: учебник. 2-изд., испр. и доп. / под ред. А.А. Баранова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1008 с.
34. Харитонов Л.А. Желчнокаменная болезнь у детей / Л.А. Харитонов // *Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2006. – № 1. – С. 61–71.
35. Шеина О.П. Желчнокаменная болезнь у детей / О.П. Шеина, А.М. Чередниченко // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. – 2010. – Т. 31, № 3. – С. 63–68.
36. Думова Н.Б. Желчнокаменная болезнь у детей: современные представления, варианты терапии и профилактика / Н.Б. Думова, В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова [и др.] // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2008. – № 1. – С. 25–30.
37. Детская гастроэнтерология (избранные главы) / Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. – Москва: Научный центр здоровья детей РАМН, 2002. – 592 с.
38. Баиров, Г.А. Диагностика и лечение ЖКБ у детей / Г.А. Баиров, Н.Ш. Эргашев // *Клиническая хирургия*. – 1989. – № 6. – С. 45–47.
39. Белоусов Ю.В. Желчнокаменная болезнь у детей как проявление липидного дистресс-синдрома / Ю.В. Белоусов, Е.В. Шутова // *Здоров'я України. Педіатрія. На підставі досвіду*. – Липень, 2012. – С. 47–49.
40. Запруднов, А.М. Особенности желчнокаменной болезни в детском возрасте / А.М. Запруднов, Л.А. Харитонов. – Фрайбург: Д-р Фальк Фарма ГмБХ, 2002. – 52 с.
41. Ивашкин В.Т. Новый взгляд на эссенциальные фосфолипиды / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская // *Русский медицинский журнал*. – 2004. – № 12. – С. 689–693.
42. Моїсеєнко Р.О. Частота та структура захворюваності дітей в Україні та шляхи її зниження / Р.О. Моїсеєнко // *Современная педиатрия*. – 2009. – № 2 (24). – С. 10–14.

43. Пименова Н.В. Желчнокаменная болезнь у детей / Н.В. Пименова, К.С. Казначеев, Л.Ф. Казначеева // Практическая медицина. – 2011. – № 5 (53). – С 16–19.
44. Макаркина Е.В. Клинико–эпидемиологическая характеристика желчнокаменной болезни у детей в Республике Мордовия / Е.В. Макаркина, Е.В. Широкова, Л.И. Дзюбич // Международная научно–практическая конференция «Актуальные вопросы медицины XXI века», 04 марта 2014, г. Уфа: тез. докл. – Актуальные вопросы медицины XXI века. Сборник статей международной научно–практической конференции. – Уфа: Башкирский государственный университет, 2014. – С. 22–25.
45. Запорожченко А.Г. Особенности клинического течения и диагностики калькулезного холецистита у детей / А.Г. Запорожченко, Ю.П. Герасименко, О.В. Спахи // Патология. – 2013. – № 3 (29). – С. 83–86.
46. Шакарян К.А. Особенности терапевтической тактики при желчнокаменной болезни у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2010. – 33 с.
47. Бокова Т.А. Особенности клинического течения желчнокаменной болезни у детей с ожирением и метаболическим синдромом / Т.А. Бокова // Лечащий врач. – 2012. – № 11. URL: <http://www.lvrach.ru/2012/11/15435586/> (дата обращения 15.10.2015).
48. Расшифровка биохимического анализа крови. URL: <http://www.infmedserv.ru/analizy-i-issledovaniya/rasshifrovka-biohimicheskogo-analiza-krovi> (дата обращения 19.09.2015).
49. Данилова Л.А. Анализы крови и мочи. – 4-е изд., исправ. / Л.А. Данилова. – Санкт-Петербург: Салит-Медкнига, 2003. – 128 с.
50. Хмелевский Ю.В. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии. – 2-е изд. перераб. и доп. / Ю.В. Хмелевский, О.К. Усатенко – Киев: Здоров'я, 1987. – 160 с.

THE CHANGE OF PROTEIN AND LIPID METABOLISM IN CHOLELITHIASIS

Cheretaev I. V., Nikolskaya V. A., Chajka A. V.

*V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
E-mail: victoria_nikol@crimea.edu*

In this article we have considered, with modern scientific positions, the classification and pathogenesis of gallstones, the different variations in the biochemistry of blood and urine, which are used in the diagnosis of gallstone disease. Attention is paid to the peculiarities in the change of protein and lipid metabolism in cholelithiasis in children.

Gallstone disease characterized by the formation of concretions in the gallbladder or bile ducts, the most common of which are cholesterol stones. The formation of cholesterol stones depends on the over–saturation of hepatic bile with cholesterol, precipitation of cholesterol monohydrate crystals and the functions of the gallbladder. In chronic cholecystitis without exacerbation and asymptomatic cholelithiasis peripheral blood picture is normal. Biochemical blood test is informative only after a bout of colic: there are changes in the level of concentration of the enzymes ALT, AST, ALP, GGT, PON1 and malondialdehyde, bilirubin and cholesterol. In the acute phase of gallstone disease may cause leukocytosis, increased erythrocyte sedimentation rate and prothrombin index, a decrease in the secretion or activity of pancreatic lipase, a significant increase in the level of insulin and leptin. An important diagnostic symptom of cholelithiasis is the determination of bilirubin and urobilinogen in the urine.

Gallstone disease in children is a genetic determined disease of the hepatobiliary system, which is based on the violation of the processes of bile formation and biliary excretion. The cause of increased discharge into bile of cholesterol and the primary

reduced synthesis of bile acids is increased activity of HMG–CoA reductase. Violations of the enterohepatic circulation and quality of the pool of bile acids play an important role in lithogenesis. Risk factors of cholelithiasis in children are poor environmental conditions, metabolic disorders, abnormalities of the biliary system, artificial feeding, ante- and perinatal pathology, in-vitro fertilization. Outside attacks of colic cholelithiasis peripheral blood picture in children is normal. At the height of the attack of colic in 2/3 of children show moderate leukocytosis, accelerated erythrocyte sedimentation rate of 25 mm/hour, more than half of the children – increased ALP. In General, biochemical parameters of blood are often found on the upper boundary of age limits.

Keywords: cholelithiasis, gallstones, protein metabolism, lipid metabolism, biochemistry markers of blood and urine.

References

1. Pokrovskiy V.I., *Entsiklopedicheskiy slovar' meditsinskikh terminov*, 1592 p. (Meditsina, Moskva, 2005).
2. Skvortsova T.E., Sitkin S.I. and Radchenko V.G., *Zhelchnokamennaya bolezni. Sovremennye podkhody k diagnostike, lecheniyu i profilaktike: posobie dlya vrachev*, 32 p. (Forte print, Moskva, 2013).
3. Everhart J.E., Donowitz M., Adams E., Cronin K., Goodman C., Gemmen E., Shah S., Avdic A. and Rubin R., The burden of selected digestive diseases in the United States, *Gastroenterology*, **122** (5), 1500 (2002).
4. Everhart J.E., Khare M., Hill M. and Maurer K.R., Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States, *Gastroenterology*, **117** (3), 632 (1999).
5. Sherlok Sh. and Duli Dzh., *Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putey*, 864 p. (GEOTAR, Moskva, 1999).
6. Vovk E.I., *Zhelchnokamennaya bolezni v XXI veke: chto novogo, Lechashchiy vrach*, **2**, 58 (2011).
7. Dadvani S.A., Vetshev P.S., Shulutko A.M., *Zhelchnokamennaya bolezni: [rukovodstvo]*, 176 p. (GEOTAR–Media, Moskva, 2009).
8. Jünger D., Lang T., von Ritter C., Pratschke E. and Paumgartner G., Cholesterol nucleation time in gallbladder bile of patients with solitary or multiple cholesterol gallstones, *Hepatology*, **15** (5), 804 (1992).
9. Hood K., Rupp D., Gleeson D. and Dowling R.H. Prevention of gallstone recurrence by non–steroidal anti–inflammatory drugs, *The Lancet*, **332** (8622), 1223 (1988).
10. Kibe A., Holzbach R.T., Larusso N.F. and Mao S.J., Inhibition of cholesterol crystal formation by apolipoproteins in supersaturated model bile, *Science*, **225** (4661), 514 (1984).
11. Ohya T., Schwarzendrube J., Busch N., Gresky S., Chandler K., Takabayashi A., Igimi H., Egami K. and Holzbach R.T., Isolation of a human biliary glycoprotein inhibitor of cholesterol crystallization, *Gastroenterology*, **104** (2), 527 (1993).
12. Portincasa P., van Erpecum K.J. and Vanberge–Henegouwen G.P., Cholesterol crystallization in bile, *Gut*, **41** (2), 138 (1997).
13. Grigorev P.Ya, Soluyanov I.P. and Yakovenko A.V., *Zhelchnokamennaya bolezni i posledstviya kholitsistektomii: diagnostika, lechenie i profilaktika, Lech. vrach*, **6**, 26 (2002).
14. *Zhelchnokamennaya bolezni* URL: <http://lookmedbook.ru/disease/zhelchnokamennaya-bolezni/female> (data obrashcheniya: 18.01.2015).
15. *Zhelchnokamennaya bolezni – Diagnostika*. URL: http://ilive.com.ua/health/zhelchnokamennaya-bolezni-diagnostika_85659i15947.html (data obrashcheniya: 18.01.2015).
16. *Analizy pri zhelchekamennoy bolezni*. URL: <http://laboratories.com.ua/analizy-pri-zhelchekamennoy-bolezni.html> (data obrashcheniya: 18.01.2015).
17. Atamer A., Kurdas–Ovunc A.O., Yesil A. and Atamer Y., Evaluation of paraoxonase, malondialdehyde, and lipoprotein levels in patients with asymptomatic cholelithiasis, *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, **20** (1), 66 (2014).
18. *Uroven kholesterina*. URL: <http://cholesterol.com.ua/cholesterol-uroven-v-krovi.html> (data obrashcheniya: 18.01.2015).

19. Chen L.Y., Qiao Q.H., Zhang S.C., Chen Y.H., Chao G.Q. and Fang L.Z., Metabolic syndrome and gallstone disease, *World journal of gastroenterology*, **18** (31), 4215 (2012).
20. Atamer A., Övünc A.O.K., Yeşil A. and Atamer Y., Evaluation of leptin and insulin resistance in patients with cholelithiasis, *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*, **50**, 266 (2013).
21. Good vs. bad cholesterol. American Heart Association. URL: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/AboutCholesterol/Good-vs-Bad-Cholesterol_UCM_305561_Article.jsp
22. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C., Maroni J., Szarek M., Grundy S.M., Kastelein J.J.P. and Bittner V., HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events, *New England Journal of Medicine*, **357** (13), 1301 (2007).
23. Aldridge W.N., Serum esterases. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination, *Biochem. J.*, **53** (1), 110 (1953).
24. Aldridge W.N., An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera, *Biochem. J.*, **53** (1), 117 (1953).
25. Aviram M., Billecke S., Sorenson R., Bisgaier C., Newton R., Rosenblat M. and La Du B., Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities selective action of human paraoxonase allozymes Q and R, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, **18** (10), 1617 (1998).
26. Kitchen B.J., Masters C.J. and Winzor D.J., Effects of lipid removal on the molecular size and kinetic properties of bovine plasma arylesterase, *Biochem. J.*, **135** (1), 93 (1973).
27. Severin E.S., Nikolaev A.Ya., *Biokhimiya. Kratkiy kurs s upravleniyami i zadachami*, 448 p. (GEOTAR–Media, Moskva, 2002).
28. Boeva O.I., Shcheglova E.V. and Laypanova L.I., Analiz pokazateley lipidnogo obmena pri kaltsiniruyushchey bolezni aortalnogo klapana, *Fundamental'nye issledovaniya*, **7**, 21 (2014).
29. Rasshifrovka obshchego analiza mochi. URL: <http://www.tiensmed.ru/news/obshhianalizmoci-f8j.html> (data obrashcheniya: 18.01.2015).
30. Komov V.P., Shvedova V.N., *Biokhimiya*, 638 p. (Drofa, Moskva, 2004).
31. Obshchiy analiz mochi. URL: <http://www.fermento.ru/urine-tests/overall/> (data obrashcheniya: 18.01.2015).
32. Lupash N.G., Zhelchnokamennaya bolezni u detey rannego vozrasta: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, 40 p. (Moskva, 2005).
33. Baranova A.A., Detskie bolezni, 1008 p. (GEOTAR–Media, Moskva, 2009).
34. Kharitonova L.A., Zhelchnokamennaya bolezni u detey, *Ross. zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, **1**, 61 (2006).
35. Sheina O. P., Cherednichenko A. M. Zhelchnokamennaya bolezni u detey, *Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, **31**, **3**, 63 (2010).
36. Dumova N.B., Privorotskiy V. F., Luppova N. E. [et al.] Zhelchnokamennaya bolezni u detey: sovremennye predstavleniya, varianty terapii i profilaktika, *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. **1**, 25 (2008).
37. Detskaya gastroenterologiya (izbrannye glavy) / Pod red. A.A. Baranova, E.V. Klimanskoj, G.V. Rimarchuk. – Moskva: Nauchnyy tsentr zdorovya detey RAMN, 2002. – 592 pp.
38. Bairov G.A., Ergashev N. Sh. Diagnostika i lechenie ZHKB u detey, *Klinicheskaya khirurgiya*, **6**, 45 (1989).
39. Belousov Yu. V., Shutova E. V. Zhelchnokamennaya bolezni u detey kak proyavlenie lipidnogo distress-sindroma, *Zdorovya Ukraïni. Pediatriya. Na pidstavi dosvidu*, 47 (2012).
40. Zaprudnov A.M., Kharitonov L. A. Osobennosti zhelchnokamennoy bolezni v detskom vozraste – 52 pp. (Frayburg: D-r Fal'k Farma GmbH, 2002).
41. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V. Novyy vzglyad na essentsial'nye fosfolipidy, *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, **12**, 689 (2004).
42. Moiseenko R. O. Chastota ta struktura zakhvoryuvanosti ditey v Ukraïni ta shlyakhi її znizhennya, *Sovremennaya pediatriya*, **2** (24), 10 (2009).
43. Pimenova N. V., Kaznacheev K. S., Kaznacheeva L. F. Zhelchnokamennaya bolezni u detey, *Prakticheskaya meditsina*, **5** (53), 16 (2011).

44. Makarkina E. V., Shirokova E. V., Dzyubich L. I. Kliniko–epidemiologicheskaya kharakteristika zhelchnokamennoy bolezni u detey v Respublike Mordoviya, *Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Aktualnye voprosy meditsiny XXI veka»*, 04 marta 2014, g. Ufa: tez. dokl. – Aktual'nye voprosy meditsiny XXI veka. Sbornik statey mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, 22 (Ufa: Bashkirskiy gosudarstvennyy universitet, 2014).
45. Zaporozhchenko A. G., Gerasimenko Yu. P., Spakhi O. V. Osobennosti klinicheskogo techeniya i diagnostiki kalkuleznogo kholetsistita u detey, *Patologiya*, **3 (29)**, 83 (2013).
46. Shakaryan K. A. Osobennosti terapevticheskoy taktiki pri zhelchnokamennoy bolezni u detey rannego vozrasta: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 2010. – 33 pp.
47. Bokova T. A. Osobennosti klinicheskogo techeniya zhelchnokamennoy bolezni u detey s ozhireniem i metabolicheskim sindromom, *Lechashchiy vrach*, **11**. (2012) URL: <http://www.lvrach.ru/2012/11/15435586/> (data obrashcheniya 15.10.2015).
48. Rasshifrovka biokhimicheskogo analiza krovi. URL: <http://www.infmedserv.ru/analizy-i-issledovaniya/rasshifrovka-biokhimicheskogo-analiza-krovi> (data obrashcheniya 19.09.2015).
49. Danilova L. A. Analizy krovi i mochi. – 4-e izd., isprav. – 128 p. (Sankt-Peterburg: Salit-Medkniga, 2003).
50. Kpmelevskiy Yu.V., Usatenko O. K. Osnovnye biokhimicheskie konstanty cheloveka v norme i pri patologii. – 2-e izd. pererab. i dop. – 160 pp. (Kiev: Zdorov'ya, 1987).

Поступила в редакцию 28.11.2015 г.