

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА E И НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

**Резюме. Введение.** Частота желчнокаменной болезни (ЖКБ) у детей в Украине увеличилась с 0,1–1 до 4,8 % в структуре билиарной патологии [6, 9, 13]. Рост ЖКБ в детском возрасте очевиден, но причины этого не ясны. Недостаточно изучены генетические факторы формирования данной патологии в детском возрасте. **Цель исследования:** изучить ассоциации подклассов апополипротеинов (Апо) E и показателей липидного спектра при холелитиазе у детей. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 44 ребенка (24 девочки и 20 мальчиков) 5–18 лет с ЖКБ. В исследование были включены пациенты с ЖКБ I (n = 23) и II стадии (n = 21) заболевания. Проведено генотипирование по аллелям гена Апо E методом полимеразной цепной реакции (тест-система Tertосуслер). Изучены показатели липидного спектра при различных вариантах фенотипа Апо E. Полученные результаты исследований статистически обработаны с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. **Результаты.** Установлено, что уровень липопротеинов низкой плотности значительно отличался при вариантах фенотипа E3/E4 и E4/E4 ( $p_{k-w} < 0,01$ ). Уровень липопротеинов очень низкой плотности наиболее выражено отличался при вариантах фенотипа E3/E3 и E3/E4 ( $p_{k-w} = 0,02$ ). Так, показатели липопротеинов очень низкой плотности при фенотипе E3/E4 были достоверно выше, чем при фенотипе E3/E3 ( $0,89 \pm 0,12$  ммоль/л против  $0,36 \pm 0,06$  ммоль/л,  $p_u < 0,05$ ). У пациентов с фенотипом E4/E4 значения коэффициента атерогенности были достоверно выше ( $3,45 \pm 0,34$  усл.ед.), чем при фенотипе E3/E3 ( $2,17 \pm 0,12$  усл.ед.,  $p_u < 0,05$ ) и фенотипе E3/E4 ( $1,84 \pm 0,24$  усл.ед.,  $p_u < 0,05$ ). **Заключение.** Анализ показателей липидного спектра у детей с ЖКБ при различных фенотипах Апо E позволяет судить о генетической предрасположенности к нарушению липидного обмена. Для развития желчнокаменной болезни маркером повышенного риска является вариант фенотипа E4/E4.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, диагностика, апополипротеины, фенотип Апо E, дети.

Работа выполнена в рамках НИР Харьковской медицинской академии последипломного образования «Структурно-функциональная характеристика заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей: принципы профилактики и лечения», № государственной регистрации 0111U003591.

### Введение

Болезни органов пищеварения находятся на втором месте по распространенности и пятом — по заболеваемости среди заболеваний детского возраста в Украине [1, 6, 12, 20]. Так, показатель распространенности гастроэнтерологических заболеваний у детей в последние годы сохраняется на достаточно высоком уровне. В 2015 г., по данным отчетов детских гастроэнтерологов, эти показатели составили

117,07 и 45,89 % соответственно. Именно поэтому профилактика и ранняя диагностика данной патологии являются важной медико-социальной проблемой, стоящей перед педиатрами и детскими гастроэнтерологами.

В свою очередь, заболевания желчевыводящей системы в детском возрасте занимают второе место по частоте встречаемости среди проблем пищевари-

Адрес для переписки с автором:  
Шутова Елена Валентиновна  
E-mail: redact@i.ua

© Шутова Е.В., 2016

© «Здоровье ребенка», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

тельного тракта. Несмотря на преобладание в структуре билиарной патологии у детей функциональных расстройств, частота желчнокаменной болезни (ЖКБ) в Украине и других странах Европы увеличилась с 0,1–1 до 4,8 % и более [6, 9, 13]. По данным Центра медицинской статистики МЗ Украины за 2015 год, распространенность ЖКБ в детском возрасте в Украине составила 0,49 на 1000 детей, заболеваемость — 0,06 на 1000 детей; по регионам Украины распространенность ЖКБ составляет 0,11–0,49 на 1000 детей; в структуре гастроэнтерологических заболеваний — от 2,7 до 4,8 %. Таким образом, увеличение количества больных детей разного возраста с ЖКБ — актуальная проблема детской гастроэнтерологии, требующая неотложного комплексного решения.

В последние десятилетия отмечено быстрое увеличение распространенности ЖКБ и среди взрослого населения Европы и США, преимущественно в промышленно развитых странах [10, 18]. Особенности диагностики и тактика ведения пациентов с ЖКБ являются предметом обсуждения ученых и практических врачей разных стран [18]. Новейшие данные по профилактике, диагностике и лечению ЖКБ представлены в Практическом руководстве, принятом EASL в 2016 г. [19]. Высказываются предположения, что к увеличению распространенности ЖКБ приводит значительный рост частоты ожирения и метаболического синдрома [4, 10]. Согласно данным мировой статистики отмечаются общее «омоложение» и изменение гендерного соотношения пациентов за счет увеличения количества заболевших мужчин [8, 18].

Доказано, что в преимущественном большинстве случаев холелитиаз выявляется при наличии сформировавшихся желчных камней, нередко на стадии осложненного течения. По данным научно-практических публикаций, за последние 10 лет отмечается устойчивая тенденция к росту распространенности ЖКБ среди лиц молодого возраста и детей [2, 6, 13]. Холелитиаз, считающийся редкой патологией в детском возрасте, выявляется у детей разных возрастных групп, в том числе в раннем детском возрасте и у младенцев. Эпидемиология холелитиаза недостаточно изучена не только в нашей стране, но и в мире. Рост ЖКБ в детском возрасте очевиден, но причины этого не ясны. Несмотря на известные патогенетические механизмы заболевания, низкой остается эффективность консервативной терапии. Одной из причин представляется поздняя диагностика, недостаточная профилактика заболевания. В настоящее время нет единого мнения относительно лечения изолированного холелитиаза, особенно при отсутствии отчетливо выраженной симптоматики. Тактика в отношении взрослых пациентов с ЖКБ в большинстве случаев — хирургическое лечение [8, 19]. В детском возрасте оперативное лечение в основном проводится по экстренным показаниям. Выявление сформированных желчных конкрементов у детей

ставит задачу выбора тактики дальнейшего лечения. С одной стороны, «...безвредные камни являются мифом, и холелитиаз можно устранить лишь оперативным путем» (Mayo W., 1911). В то же время удаление мало измененного функционирующего желчного пузыря в детском возрасте приводит к нарушению концентрации желчи, изменению регуляции тонуса сфинктеров желудочно-кишечного тракта и мышечной оболочки двенадцатиперстной кишки [11, 18, 20]. Во многих случаях холецистэктомия не решает проблему заболевания; могут сохраняться, прогрессировать либо формируются нарушения пищеварения, связанные с развитием сложных патофизиологических процессов, приводящих к нарушению переваривания и всасывания пищи. Выявление заболевания на стадии формирования камней является проблемой для пациента и врача в плане выбора тактики терапии. Диагностика начальных проявлений ЖКБ у детей позволяет предупредить формирование «каменной» стадии заболевания. Консервативная терапия более эффективна на ранних стадиях заболевания [8, 15]. Низкая эффективность литолитической терапии при сформировавшихся конкрементах, необходимость хирургического вмешательства определяют актуальность проблемы профилактики и ранней диагностики заболевания. Сегодня в Украине остаются открытыми вопросы внедрения в клиническую практику современной классификации ЖКБ, что в полной мере относится и к педиатрической практике [18]. К сожалению, до настоящего времени диагноз «предкаменной» стадии ЖКБ у детей на практике звучит крайне редко, а статистические данные не отражают истинную распространенность холелитиаза.

Патогенез камнеобразования до настоящего времени изучается. Известно, что ключевое значение имеет нарушение обмена холестерина (ХС) и желчных кислот. Перенасыщение холестерином пузырной желчи в большинстве случаев связано с гиперсекрецией билиарного холестерина и снижением пула общих желчных кислот [16]. К важнейшим факторам риска возникновения желчных камней относится низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и высокий уровень триглицеридов (ТГ) [4, 6, 7, 14]. Формирование липопротеинового профиля сыворотки крови зависит от системы аполипопротеинов (Апо). Апо и рецепторы к ним контролируют уровень липидов плазмы и косвенно — скорость синтеза холестерина в печени [4, 16]. Функционально важным аполипопротеином, входящим в состав всех классов липопротеидов, является Апо Е. Доказана ключевая роль Апо Е в перераспределении холестерина между клетками тканей [3, 7]. Известны три основные изоформы Апо Е — Е2, Е3, Е4; и 6 фенотипов — Е2/Е2, Е3/Е3, Е4/Е4, Е2/Е3, Е3/Е4, Е2/Е4, что определяет генетический полиморфизм Апо Е. В литературе освещается роль аполипопротеинов в формировании ЖКБ у взрослых. Согласно ли-

тературным данным, при ЖКБ у взрослых в 20 % случаев выявляется фенотип E4/E3 [7]. Аллель E4 сопряжена с гиперхолестеринемией и предрасполагает к развитию атеросклероза [3, 9, 10]. Роль системы аполипопротеинов, генетические факторы формирования данной патологии у детей изучены недостаточно [6].

С учетом значительного увеличения среди детского населения холелитиаза холестеринового генеза, роста сочетанных метаболических нарушений изучение механизмов и звеньев липидного обмена представляет значительный научный и практический интерес. Актуальными остаются поиск маркеров холелитиаза на «предкаменной» стадии, разработка критериев ранней диагностики заболевания.

**Цель исследования:** изучить ассоциации подклассов Апо Е и показателей липидного спектра при холелитиазе у детей.

## Материалы и методы

Критериями включения пациентов в исследование были наличие ЖКБ и отсутствие другой патологии, связанной с нарушением липидного обмена. Под наблюдением находились 44 ребенка (24 девочки и 20 мальчиков) 5–18 лет с ЖКБ, которые были госпитализированы (и/или амбулаторно) в соматическое и гастроэнтерологическое отделения городской детской клинической больницы № 19 г. Харькова. Желчнокаменную болезнь у детей верифицировали на основании диагностического алгоритма согласно унифицированным протоколам лечения [5]. В исследование были включены пациенты с ЖКБ I (n = 23) и II стадии (n = 21) заболевания.

Комплексное обследование предусматривало изучение и анализ клинико-анамнестических данных, результатов динамической эхохолестиографии, показателей липидного спектра сыворотки крови. Исследовали уровень общего холестерина (ОХС), ЛПВП, ТГ в крови ферментативно-колориметрическим методом с использованием наборов фирмы Roche Diagnostics (Швейцария) на анализаторе Cobas 6000. Показатели липопротеинов низкой (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП) и значения коэффициента атерогенности (КА) определяли непрямым расчетным методом. Уровень ЛПНП и ЛПОНП по стандартной методике Фридвальда (формулы 1.1 и 1.2) и КА по формуле 1.3:

$$\text{ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,2, \quad (1.1)$$

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ЛПВП} - \text{ЛПОНП}, \quad (1.2)$$

$$\text{КА} = \text{ЛПНП}/\text{ЛПВП}. \quad (1.3)$$

Качественная оценка показателей липидного профиля у детей и подростков проведена в соответствии с адаптированными критериями NCEP/АТР III и IDF [14].

Проведено генотипирование по аллелям гена Апо Е методом полимеразно-цепной реакции (анализатор и тест-система Thermocycler). Определяли

гомозиготное (E2/E2, E3/E3, E4/E4) и гетерозиготное носительство (E2/E3, E3/E4, E2/E4) Апо Е. Исследование показателей липидного профиля и генотипирование выполняли сертифицированными методиками в лаборатории «Синэво Украина».

На основании результатов генотипирования выделены группы людей с различным фенотипом Апо Е, у которых изучены основные показатели липидного обмена и оценен риск его нарушения. У пациентов с различным фенотипом апобелка Е изучены особенности липидного профиля, оценен риск формирования нарушения липидного обмена.

Полученные результаты исследований статистически обработаны с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. Проводили оценку нормальности распределения переменных, которые изучались с использованием теста Колмогорова — Смирнова. Рассчитывали основные статистические параметры ряда (M, m,  $\sigma$ ). В тексте результаты исследования представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверность отличий показателей между выборками оценивали с использованием критерия Вилкоксона — Манна — Уитни ( $p_u$ ), критерия Крускала — Уоллиса ( $p_{k-w}$ ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

## Результаты исследования

Распределение пациентов по полу и возрасту свидетельствовало о незначительном преобладании девочек (д : м — 1,2 : 1) и подростков старше 12 лет (n = 24) среди обследованных с ЖКБ. Длительность заболевания у обследованных детей составила от 1 до 7 лет. Основные клинические проявления у детей с ЖКБ были представлены болевым абдоминальным и диспептическим синдромами. У большинства больных абдоминальные боли локализовались в правом подреберье (n = 19), реже — в околопупочной области и/или другой локализации (n = 9). По характеру абдоминальные боли были чаще ноющего характера (n = 26), реже — схваткообразные, спастические (n = 13). В единичных случаях болевой синдром отсутствовал (n = 5). Диспептические расстройства были представлены как изолированно, так и в комбинации в виде: отрыжки (n = 17), изжоги (n = 10), чувства горечи во рту (n = 11), тошноты (n = 11).

Индивидуальный анализ показателей липидного профиля позволил установить, что практически у всех пациентов (n = 42) уровень ОХС не превышал допустимых границ нормы и лишь у двоих больных был выше нормы. В то же время у значительного числа обследованных детей определялись снижение ЛПВП (n = 19) и/или повышение ЛПНП (n = 15).

Проведение генотипирования Апо Е у детей с ЖКБ позволило выявить следующие варианты фенотипа Апо Е: E3/E3, E3/E4, E4/E4. У большинства пациентов определен вариант E3/E3 (n = 32) и аллель E3 (n = 36), реже — варианты E3/E4 (n = 8), E4/E4 (n = 4) и аллель E4 (n = 8).

В ходе выполнения настоящего исследования изучена взаимосвязь между полиморфизмом гена Апо Е и состоянием липидного обмена. Так, анализ уровня ЛПВП у пациентов с холелитиазом и различными вариантами фенотипа Апо Е, хотя и не выявил статистически значимых различий в группах, позволил определить наиболее высокие средние показатели при варианте Е3/Е3 ( $1,41 \pm 0,06$  ммоль/л), а наиболее низкие — при варианте Е4/Е4 ( $1,13 \pm 0,17$  ммоль/л). При фенотипе Е3/Е4 средний показатель ЛПВП составил  $1,29 \pm 0,12$  ммоль/л (рис. 1).

В то же время получены значимые отличия в уровне атерогенных липидов у детей с ЖКБ с различными вариантами фенотипа Апо Е. Установлено, что уровень ЛПНП значимо отличался при вариантах фенотипа Е3/Е4 и Е4/Е4,  $p_{k-w} < 0,01$ . Наиболее высокие показатели ЛПНП были характерны для детей с фенотипом Е4/Е4 ( $3,42 \pm 0,34$  ммоль/л), что было достоверно выше, чем при фенотипе Е3/Е4 ( $2,0 \pm 0,25$  ммоль/л,  $p_u < 0,05$ ) (рис. 2).

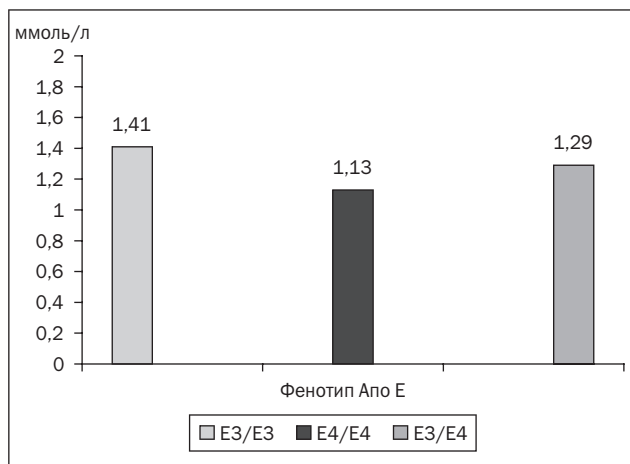
Уровень ЛПОНП наиболее выраженно отличался при вариантах фенотипа Е3/Е3 и Е3/Е4 ( $p_{k-w} = 0,02$ ). Так, показатели ЛПОНП при фенотипе Е3/Е4 были достоверно выше, чем при фенотипе Е3/Е3 ( $0,89 \pm 0,12$  ммоль/л против  $0,36 \pm 0,06$  ммоль/л,  $p_u < 0,05$ ). При варианте Е4/Е4 средний показатель составил  $0,58 \pm 0,16$  ммоль/л. Оценка уровня ТГ в сыворотке крови детей с ЖКБ в зависимости от фенотипа Апо Е не выявила статистически значимых различий ( $p_{k-w} = 0,1$ ). Однако установлено, что у пациентов с фенотипом Е4/Е4 показатели ТГ имели тенденцию к повышению ( $1,07 \pm 0,16$  ммоль/л) и были выше, чем при варианте Е3/Е4 ( $0,78 \pm 0,12$  ммоль/л) и варианте Е3/Е3 ( $0,85 \pm 0,06$  ммоль/л).

Представленные изменения в показателях атерогенных липидов нашли свое отображение в величине КА. Так, у пациентов с фенотипом Е4/Е4 значение КА были достоверно выше ( $3,45 \pm 0,34$  усл.ед.), чем при фенотипе Е3/Е3 ( $2,17 \pm 0,12$  усл.ед.,  $p_u < 0,05$ ) и фенотипе Е3/Е4 ( $1,84 \pm 0,24$  усл.ед.,

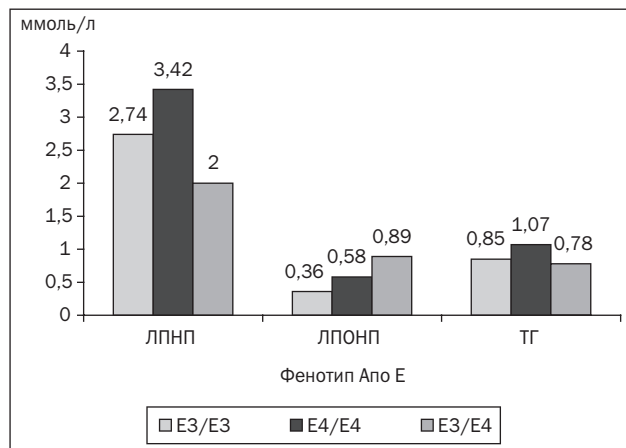
$p_u < 0,05$ ) (рис. 3). Указанные изменения КА при фенотипе Е4/Е4, по-видимому, обусловлены повышением показателей ЛПНП и ЛПОНП, что свидетельствует о высоком риске формирования дислипидемии атерогенного характера.

### Обсуждение

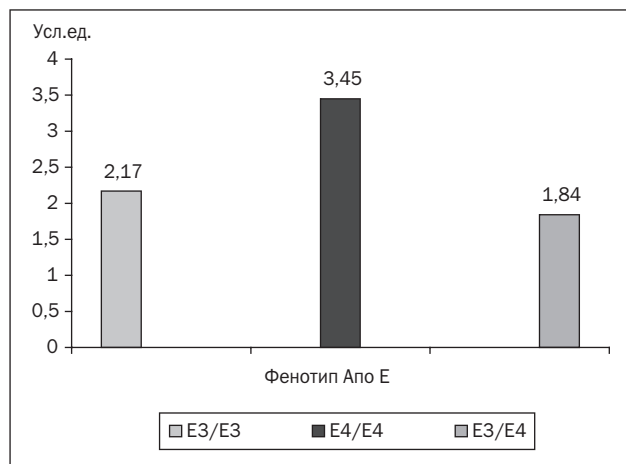
Результаты проведенного исследования среди детей Харьковского региона показали, что в последние годы среди пациентов детского возраста с желчнокаменной болезнью изменилось соотношение частоты встречаемости патологии среди лиц женского и мужского полов. Практически в равной пропорции ЖКБ регистрируется как у девочек, так и у мальчиков. Эти данные сопоставимы с данными статистики об изменении гендерного соотношения взрослых пациентов за счет увеличения количества мужчин. Полученные данные свидетельствуют о том, что заболевание как на «докаменной» стадии, так и при наличии конкрементов может протекать без характерных клинических проявлений. Диагностика на ранних стадиях, а также при бессимптомном течении ЖКБ возможна на основании дополнительных ла-



**Рисунок 1.** Уровень показателей ЛПВП у детей с ЖКБ при различных вариантах фенотипа Апо Е



**Рисунок 2.** Уровень показателей атерогенных липидов у детей с ЖКБ при различных вариантах фенотипа Апо Е



**Рисунок 3.** Уровень показателей КА у детей с ЖКБ при различных вариантах фенотипа Апо Е

бораторных и инструментальных методов исследования.

Анализ показателей липидного спектра у детей с ЖКБ показал, что для детского возраста не характерно повышение концентрации ОХ, при этом большее значение имеет дислипидемия атерогенного характера. Показатели ЛПВП у детей с ЖКБ не выходили за границы референтных значений, при этом наиболее низкие значения были у носителей аллели E4. Большее диагностическое значение имели показатели ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, которые были в различной степени повышены у детей с ЖКБ, что подтверждает диагностическую значимость этого фактора в генезе формирования холелитиаза у детей. При ЖКБ у детей значимым фактором можно считать наличие фенотипа E4/E4 в сочетании с дислипидемией за счет повышения атерогенной фракции липидов. Полученные данные требуют дальнейшего углубленного изучения в плане значимого механизма формирования ЖКБ. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости поиска совокупности факторов риска, дальнейшем изучении механизмов реализации метаболических расстройств у детей.

## Заклучение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о роли дислипидемии, как одного из ранних маркеров холелитиаза. Анализ показателей липидного спектра в сочетании с генотипированием аполипопротеина E позволяет судить о наличии либо отсутствии генетически обусловленной предрасположенности к нарушению липидного обмена — одного из звеньев патогенеза холелитиаза. Для развития желчнокаменной болезни маркером повышенного риска является вариант фенотипа E4/E4, о чем свидетельствует достоверное повышение КА, обусловленное снижением ЛПВП и достоверным повышением ЛПНП. Носители фенотипа E3/E4 являются группой высокого риска по формированию дислипидемии атерогенного характера, что обусловлено повышением ЛПОНП. У носителей фенотипа E3/E3 не выявлено отклонений в показателях липидного профиля, что свидетельствует о низкой степени риска формирования и прогрессирования холелитиаза.

## Список литературы

1. Гойда С.М. Тенденції поширеності жовчнокам'яної хвороби серед населення України / С.М. Гойда // Український медичний часопис. — 2011. — № 4(84), VII–VIII. — С. 111–113.
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. Роль полиморфизма гена аполипопротеина E в развитии атеросклероза (обзор) / М.А. Павленко А.А. Байрамукова, Н.Т. Алибаева [и др.] // Вестник КРСУ. — 2007. — Т. 7, № 9. — С. 28–31.
4. Тюрюмин Я.Л. Физиология обмена холестерина (обзор) / Я.Л. Тюрюмин, В.А. Шантуров, Е.Э. Тюрюмина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 2(84), ч. 1. — С. 153–158.

5. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення [Електронний ресурс]: Наказ № 59 від 29.01.2013 // Міністерство охорони здоров'я України: офіційний веб-сайт. — Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod59\\_2\\_2013.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod59_2_2013.pdf) (дата звернення: 12.12.2014). — Назва з екрана.

6. Шутова Е.В. Современные направления совершенствования диагностики, профилактики, патогенетической коррекции холестеринового холелитиаза в детском возрасте / Е.В. Шутова // Современная педиатрия. — 2012. — № 1(41). — С. 110–113.

7. Apolipoprotein ε4 polymorphism does not modify the association between body mass index and high-density lipoprotein cholesterol: a cross-sectional cohort study / C.R. Rahilly-Tierney, D.K. Arnett, K.E. North [et al.] // Lipids Health Dis. — 2011. — Vol. 10. — DOI: 10.1186/1476-511X-10-167.

8. Characteristics of pediatric patients with biliary lithiasis. Immediate post-operative evolution / D. Espinosa-Saavedra, J. Flores-Calderón, B. González-Ortiz, P. Rodríguez-González // Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. — 2014. — Vol. 52, Suppl. 2. — P. 74–77.

9. Cholesterol and non-cholesterol sterols in serum and gallstones interfere with pathogenesis of pediatric gallstone disease: poster presentations 1310 / M.J. Nissinen, M.P. Pakarinen, H. Gylling, A. Koivusalo // Hepatology. — 2013. — Vol. 58, № 4, Suppl. 1: Abstracts of the 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: the Liver Meeting 2013, November 1–2, 2013, Washington, D.C., US. — P. 844A.

10. Gallstone Disease: Diagnosis and Management of Cholelithiasis, Cholecystitis and Choledocholithiasis: Clinical Guidelines 188, 2014 Oct. / Internal Clinical Guidelines Team. — London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014. — 102 p.

11. The genetic background of gallstone formation: an update / H.U. Marschall, D. Katsika, M. Rudling, C. Einarsson // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2010. — Vol. 396, № 1. — P. 58–62.

12. Stinton L.M. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer / L.M. Stinton, E.A. Shaffer // Gut. Liver. — 2012. — Vol. 6, № 2. — P. 172–187.

13. Svensson J. Gallstone disease in children / J. Svensson, E. Makin // Semin. Pediatr. Surg. — 2012. — Vol. 21, № 3. — P. 255–265.

14. Jolliffe C.J. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria / C.J. Jolliffe, I. Janssen // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. 49, № 8. — P. 891–898.

15. The aetiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort study (EPIC-Norfolk) / P.J. Vanim, R.N. Luben, H. Bulluck [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 23, № 8. — P. 733–740.

16. Гаценко В.П. Целесообразность комплексного подхода при коррекции липидных нарушений у больных желчнокаменной болезнью и холестерином желчного пузыря / В.П. Гаценко, Е.Р. Атькова, Р.А. Иванченкова // Лечащий врач. — 2011. — № 7. — С. 15–19.

17. Yoo E.-H. The prevalence and risk factors for gallstone disease / E.-H. Yoo, S.-Y. Lee // Clin. Chem. Lab. Med. — 2009. — Vol. 47, № 7. — P. 795–807.

18. Щербинина М.Б. Желчнокаменная болезнь: терапевтические аспекты: Монография / М.Б. Щербинина. — Киев: Медкнига, 2012. — 223 с.

19. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones / European Association for the Study of the Liver (EASL) // J. Hepatol. — 2016. — Vol. 65, № 1. — P. 146–181. — doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.

20. Шадрин О.Г. Оценка показателей аполипопротеинов АРО-А1, АРО-В, АРО-Е и их взаимосвязь с фенотипом АРО-Е у детей с желчнокаменной болезнью / О.Г. Шадрин, Е.В. Шутова // East European Scientific Journal. — 2015. — № 4, часть 1. — С. 149–153.

Получено 05.08.16 ■

Шутова О.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

### ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА АПОЛІПОПРОТЕЇНУ Е І ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В ДІТЕЙ ІЗ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ

**Резюме. Вступ.** Частота жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) у дітей в Україні збільшилася з 0,1–1 до 4,8 % у структурі біліарної патології [6, 9, 13]. Зростання ЖКХ у дитячому віці є очевидним, але причини цього не ясні. Недостатньо вивчені генетичні фактори формування даної патології в дітей. **Мета дослідження:** вивчити асоціації підкласів аполіпопротеїну (Апо) Е та показників ліпідного спектра при холелітіазі в дітей. **Матеріали та методи.** Під наглядом перебувало 44 дитини (24 дівчинки і 20 хлопчиків) 5–18 років із ЖКХ. У дослідження були включені пацієнти з ЖКХ I (n = 23) та II стадії (n = 21) захворювання. Проведено генотипування по алелям гена Апо Е методом полімеразної ланцюгової реакції (тест-система Termocycler). Вивчено показники ліпідного спектра при різних варіантах фенотипу Апо Е. Отримані результати досліджень статистично оброблені з використанням пакета програм STATISTICA 6.0. **Результати.** Установлено, що рівень ліпопротеїнів низької щільності значи-

мо відрізнявся при варіантах фенотипу E3/E4 і E4/E4,  $p_{k-w} < 0,01$ . Рівень ліпопротеїнів дуже низької щільності найбільш виражено відрізнявся при варіантах фенотипу E3/E3 і E3/E4 ( $p_{k-w} = 0,02$ ). Так, показники ліпопротеїнів дуже низької щільності при фенотипі E3/E4 були вірогідно вищими, ніж при фенотипі E3/E3 ( $0,89 \pm 0,12$  ммоль/л проти  $0,36 \pm 0,06$  ммоль/л,  $p_u < 0,05$ ). У пацієнтів із фенотипом E4/E4 значення коефіцієнта атерогенності були вірогідно вищими ( $3,45 \pm 0,34$  ум.од.), ніж із фенотипом E3/E3 ( $2,17 \pm 0,12$  ум.од.,  $p_u < 0,05$ ) та фенотипом E3/E4 ( $1,84 \pm 0,24$  ум.од.,  $p_u < 0,05$ ). **Висновок.** Аналіз показників ліпідного спектра в дітей із ЖКХ при різних фенотипах Апо Е дозволяє судити про генетичну схильність до порушення ліпідного обміну. Для розвитку жовчнокам'яної хвороби маркером підвищеного ризику є варіант фенотипу E4/E4.

**Ключові слова:** жовчнокам'яна хвороба, діагностика, аполіпопротеїни, фенотип Апо Е, діти.

Shutova Ye.V.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

### APOLIPOPROTEIN E POLYMORPHISM AND LIPID METABOLISM DISORDERS IN CHILDREN WITH CHOLELITHIASIS

**Summary. Relevance.** The incidence of cholelithiasis in children in Ukraine has increased from 0.1–1 to 4.8 % in the structure of biliary pathology [6, 9, 13]. Rising the incidence of cholelithiasis in childhood is obvious, but the reasons are not clear. The genetic factors of this disease in childhood are underinvestigated. **Objective:** to study the associations of apolipoprotein (Apo) E subclasses and parameters of lipid spectrum in children with cholelithiasis. **Materials and methods.** 44 children (24 girls and 20 boys) with cholelithiasis aged 5–18 years were under supervision. The study involved patients with stage I (n = 23) and stage II (n = 21) cholelithiasis. Genotyping has been performed by Apo E alleles using polymerase chain reaction method (Termocycler test system). Lipid profile has been assessed in different Apo E phenotypes. The findings were statistically processed using STATISTICA 6.0 software package. **Results.** It has been found that low-density lipoprotein level was signifi-

cantly different in E3/E4 and E4/E4 phenotypes ( $p_{k-w} < 0.01$ ). Very-low-density lipoprotein levels differed most significantly in E3/E3 and E3/E4 phenotypes ( $p_{k-w} = 0.02$ ). So, very-low-density lipoprotein values in E3/E4 phenotype were significantly higher than in E3/E3 phenotype ( $0.89 \pm 0.12$  mmol/l versus  $0.36 \pm 0.06$  mmol/l,  $p_u < 0.05$ ). In patients with E4/E4 phenotype, atherogenic index was significantly higher ( $3.45 \pm 0.34$  c.u.) than in E3/E3 phenotype ( $2.17 \pm 0.12$  c.u.,  $p_u < 0.05$ ) and E3/E4 phenotype ( $1.84 \pm 0.24$  c.u.,  $p_u < 0.05$ ). **Conclusion.** Analysis of lipid spectrum in children with cholelithiasis and different Apo E phenotypes gives an indication of genetic susceptibility to lipid metabolism disorders. Marker of increased risk for cholelithiasis development is E4/E4 phenotype.

**Key words:** cholelithiasis, diagnostics, apolipoproteins, Apo E phenotype, children.