

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

"ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ"

Факультет физико-математических и
естественных наук

Кафедра "Общая биология и
биохимия"

Направление подготовки 06.03.01 Биология

Профиль Биохимия

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему:

**«КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ
МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ»**

Студент  Авдеев Даниил Юрьевич

Руководитель  Салдаев Д.А.

Нормоконтролёр  Кручинина А.Д.

Работа допущена к защите (протокол заседания кафедры от 09.06.18 №14)

Заведующий кафедрой  Карпова Г.А.

Работа защищена с отметкой хорошо (протокол заседания ГЭК от 20.06.18 №1)

Секретарь ГЭК  Кручинина А.Д.

Пенза, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
1.1 Общая характеристика и виды холестаза	7
1.1.1 Каналикулярный холестаз.....	9
1.1.2 Хронический холестаз	11
1.2 Клиническая характеристика холестаза	15
1.3 Биохимическая характеристика холестаза	19
1.3.1 Щелочная фосфатаза	19
1.3.2 Гамма-глутамилтранспептидаза.....	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	23
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	24
3.1 Изменения в гомеостазе липидов во время холестаза.	24
3.1.1 Липидная мальабсорбция.....	24
3.1.2 Дефицит незаменимых жирных кислот (НЖК).....	25
3.1.3 Липопротеин X в холестазе	26
3.1.4 ЛПВП в холестазе	27
3.2 Нарушение метаболизма при дефиците витамина А	30
3.2.1 Эпителиальная ткань	33
3.2.2 Нервная ткань.....	33
3.3 Нарушения метаболизма при дефиците витамина Д	34
3.4 Нарушения метаболизма при дефиците витамина Е.....	36
3.5 Нарушения метаболизма при дефиците витамина К	38

3.5.1 Афибриногенемия.....	38
3.5.2 Болезнь фон Виллебранда.....	39
3.5.3 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание.....	39
3.5.4 Тромбоз	39
3.5.5 Протеины С и S	40
3.6 Эпифиз.....	42
3.7 Надпочечники.....	42
ВЫВОДЫ.....	44
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	45

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ЛАП – лейцинаминопептидаза

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПХ – абберантный липопротеин

НЖВ – незаменимые жирные кислоты

ЩФ – щелочная фосфатаза

СЕТР – передаточный белок холестерина эфиро

HDL – общий холестерин

LCAT – лецитин-холестеринацилтрансфераза

LPA – липофосфатидная кислота

ВВЕДЕНИЕ

С каждым новым десятилетием в мире отмечается неуклонный рост и большая распространенность заболеваний печени и желчных путей. Не составляет исключения в этом плане и Россия. Из неопухолевых нозологических форм в качестве причин смертельных исходов чаще стали регистрировать "другие заболевания печени и билиарной системы". Среди болезней органов пищеварения заболевания гепатобилиарной системы составляют 40% и характерным их признаком является билиарная недостаточность. Качество жизни пациентов с патологией желчевыводящих путей ниже, чем у здоровых людей, при этом с утяжелением патологии от функциональной до органической качество жизни неуклонно снижается, что сказывается на их социальной, психологической и физической адаптации. Во многих случаях данный вид патологии сопровождается развитием такого серьезного осложнения, как механическая желтуха, составляющая в среднем 50% от всех видов желтух.

Большая распространенность заболеваний печени и желчевыводящих путей, возникновение ряда осложнений в других органах, сопровождающихся нарушением обменных процессов, указывают на необходимость глубокого изучения вопросов диагностики, клиники, патогенеза и лечения данной патологии [25, 36]. Поэтому сегодня проблема изучения закономерностей структурной организации и регуляции систем жизнеобеспечения в условиях здоровья и при развитии патологического процесса имеет ключевое значение в современной биологии и медицине. В этом случае на первый план выступает поиск, выявление и изучение динамики состояния ключевых звеньев гомеостаза целостного организма в порочном развитии от здоровья к предболезни и, соответственно, болезни. Несмотря на интерес, который издавна проявляется к физиологической роли желчи, имеется весьма отдаленное представление о месте и роли ахолии (гипохолии) и гиперхолии в клинике, мало уделяется внимания нарушениям

в обеспеченности организма желчью. До настоящего времени в масштабах здравоохранения отдельных стран нет единого мнения о лечебно-диагностической тактике и рациональных объемах помощи при заболеваниях внепеченочных желчных путей, нет единого подхода к определению сроков выполнения оперативных вмешательств, нет общепринятых алгоритмизированных решений, особенно с учетом осложненных и сочетанных заболеваний. Уделив особое внимание изменениям, которые происходят в органах и системах больного при механической желтухе, появляется основание говорить о желтухе не только как симптоме, но и о желтухе-болезни. Успешная и более ранняя диагностика синдрома холестаза и его эффективное лечение во многом зависят от уровня информированности о нем врачей терапевтического профиля, в частности врачей общей практики.

Целями данной работы является описание клинических и биохимических аспектов холестаза, характеристика нарушений метаболизма при холестазах.

Для достижения поставленной цели были решены следующие **задачи**:

1. Рассмотреть клиническую картину при холестазах.
2. Изучить биохимическую характеристику при холестазах.
3. Оценить последствия холестаза с клинической и биохимической точки зрения.
4. Обобщить полученные результаты и сделать предложения по диагностике холестаза с биохимической точки зрения.

Бакалаврская работа написана на 51 странице, содержит 2 рисунка, список литературы на русском и иностранных языках из 62 наименований.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общая характеристика и виды холестаза

Холестаз – это нарушение нормального процесса желчеотделения. Желчь – конечный продукт этого процесса: водный раствор билирубина, кислот желчи, холестерина, и фосфолипидов который облегчает абсорбцию диетических липидов от кишечника и обеспечивает условия для фекальной экскреции органического остатка. Как главный печеночный экспорт, желчь необходимый участник в связи печени метаболически между кровью и кишечником, и секретирование желчи является одной из основных функций печени и желчевыводящих путей. Холестаз соответственно выделяет важную категорию патологии печени.

Процесс секреции желчи включает в себя несколько сложных механизмов, которые предусматривают формирование желчи от гепатоцитов, ее модификацию желчных канальцев и протоков, и ее конечной доставки в кишечник. Вмешательство в эти механизмы на любом уровне или по любой причине приводит к холестазу. Независимо от характера вмешательства, однако, исход тот же: поток желчи уменьшается, и те вещества, которые обычно выделяются с желчью накапливаются в печени и выделяются в кровь. Эта задержка желчи обуславливает различные клинические, биохимические и морфологические проявления, характеризующие синдром холестаза.

С точки зрения клинициста, холестаз означает определенные признаки и симптомы, которые, по крайней мере частично, соответствуют повышенному уровню в сыворотке крови таких веществ, как билирубин, желчные кислоты и холестерин. Для патологоанатома холестаз определяется морфологическими последствиями билиарной ретенции, и его распознавание обычно прямолинейно. Главная трудность заключается в том, что холестаз не

является специфическим диагностическим показателем, а скорее общей и широкомасштабной особенностью многих состояний, единственным сходством которых является некоторое нарушение желчеотделения. Кроме того, во многих из этих состояний холестаз представляет собой основной процесс, в то время как в других он представляет собой лишь непоследовательную вторичную особенность. Это еще больше затрудняет оценку того, какое именно расстройство является причиной холестатической картины.

Согласно современной классификации холестаз разделяется на вне- и внутрипеченочный, острый и хронический, желтушный и безжелтушный [7]. Внепеченочный холестаз известен с древнейших времен, тогда как внутрипеченочный холестаз привлек внимание врачей только в середине XX столетия. Вплоть до 1960-х годов нарушения пассажа желчи на всех уровнях связывались исключительно с механической обструкцией различного происхождения. Собственно, термин «холестаз» в современном его понимании был введен Поппером и Шеффером только в 1970 г. для обозначения не только механических причин затруднения оттока желчи, но и в связи с нарушением секреции отдельных ее компонентов, в первую очередь гепатоцитом (внутрипеченочный холестаз) [8]. Внепеченочный холестаз развивается при механической обструкции магистральных внепеченочных или внутрипеченочных протоков. Наиболее частой причиной внепеченочного холестаза являются камни общего желчного протока [8].

Внутрипеченочный холестаз развивается вследствие нарушения синтеза и метаболизма желчных кислот при таких заболеваниях, как гепатит, первичный билиарный цирроз и др., характеризуется уменьшением тока желчи и ее поступления в двенадцатиперстную кишку при отсутствии механического повреждения и обструкции внепеченочного билиарного тракта; может быть связан с нарушением механизмов образования и транспорта желчи на уровне гепатоцитов в результате гепатоцеллюлярной патологии, являться следствием повреждения внутрипеченочных протоков

или их сочетания [13]. Соответственно, выделяют интралобулярный холестаз, обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный) и канальцев (каналикулярный) [16].

1.1.1 Каналикулярный холестаз

Это стандартный и банальный вариант представляет собой активный холестатический процесс и встречается преимущественно при клинически остром заболевании. Временами, однако, хроническое заболевание печени может также иметь каналикулярный холестаз, особенно когда некоторое активное холестатическое событие, как гепатит или сепсис гепатоцита, появляется.

Признак канальцевого холестаза является вилка канальцевой желчи, сгущенная масса желчного материала расположена в желчных канальцах (Рис. 1).

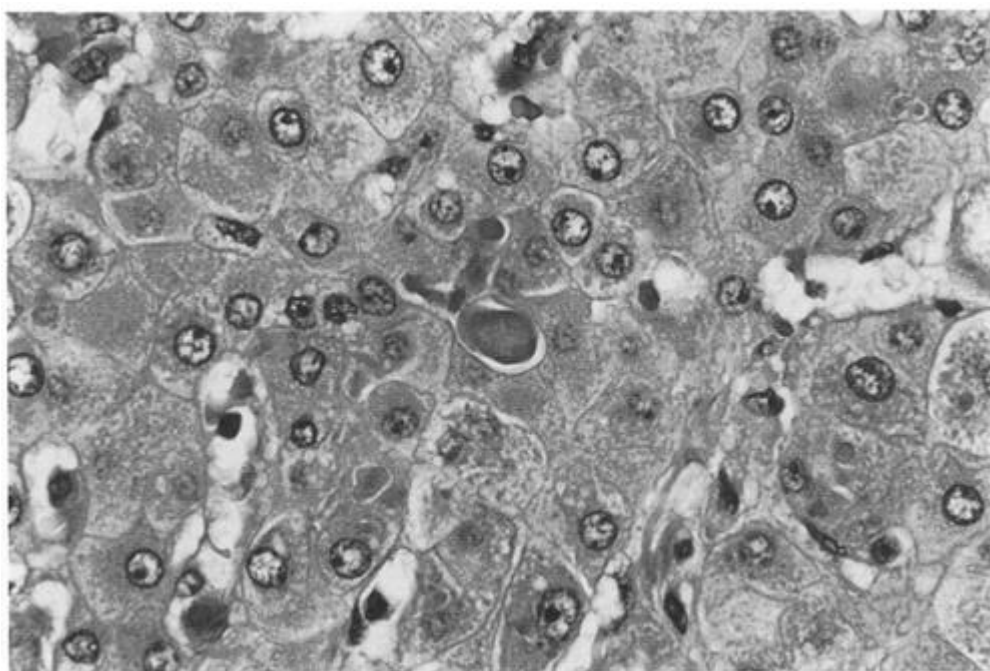


Рисунок 1. Каналикулярный холестаз

Из различных желтых и зеленых до коричневых оттенков желчные пробки следуют за канальцевой сетью и, таким образом, отображают круглые, линейные или ветвящиеся профили в зависимости от плоскости

микроскопического секционирования. Эти штепсельные вилки представляют сложные аккреции билирубина, желчных кислот, липидов, и частей мембраны плазмы и показывают аморфические, тонкослоистые, зернистые, и кристаллические конфигурации на ультраструктурном рассмотрении [54].

Желчные пробки в основном расположены в центрилобулярной области, но они распространяются центрифугально, так как холестаз сохраняется, в тяжелых случаях, даже влияя на перипортальную зону. Причина этого предпочтения неопределенна, но она, вероятно, отражает региональные различия между гепатоцитами по всей доле. Сидя в верховьях желчного потока, центрилобулярные клетки печени обладают большей метаболической уязвимостью, получают меньшее напряжение кислорода и вносят меньший вклад в поток желчи, чем перипортальные гепатоциты, все факторы, которые предрасполагают к центральнобулярному застою желчи [28].

Желчный пигмент также накапливается в гепатоцитах и, после фагоцитоза, в клетках Купфера. Это накопление внутриклеточного могут быть спутаны с другими желто-коричневым пигментом в цитоплазме, особенно липофусцина и гемосидерина, но можно легко отличить по ярким зеленым видом с Ван-Гизону или зал пятен. Однако эти пятна редко необходимы, поскольку внутриклеточный желчный пигмент при канальцевом холестазе почти всегда сопровождается желчными пробками, которые являются более очевидным и, следовательно, более надежным-диагностическим ключом.

Помимо желчных пробок, канальцевый холестаз влечет за собой несколько форм повреждения гепатоцитов. Если в начале слабый холестаз, то гепатоциты увеличиваются в размерах и отекают, иногда с мелко зернистой цитоплазмой. По мере прогрессирования гепатоциты приобретают бледный, светящийся вид, их цитоплазма проявляется в виде тонких, а иногда и окрашенных желчью нитей, расположенных в сетчатой паутине. Эта цитоплазматическая ретикуляция, вероятно, результат удержания желчных

кислот, вдохновила метафору apt avian, поэтому традиционно этот тип повреждения клеток печени известен как перистая дегенерация [21,32].

Перистая дегенерация представляет собой классическую морфологическую экспрессию холестатического повреждения гепатоцитов. Один и тот же основной вид наблюдается как при канальцевом, так и при хроническом холестазе, хотя в различной степени и в разных гистологических контекстах. Эту форму повреждения клеток печени следует концептуально отличать от повреждения гепатоцитов, возникающего при остром гепатите, так называемой баллонизирующей дегенерации. Он характеризуется зернистым набуханием клетки в отличие от прозрачной, вакуолизированной цитоплазмы, наблюдаемой при перистой дегенерации.

Повреждение гепатоцитов и некроз впоследствии провоцируют воспалительную реакцию. Незначительное рассеяние лимфоцитов и редких нейтрофилов накапливается в пораженной лобулярной зоне Купфера. Клетки становятся большими и видными, часто с пас-позитивным пигментом, производным от фагоцитоза желчи и клеточного детрита. Эти гипертрофированные клетки Купфера могут задерживаться в течение нескольких недель после инициирующего события; тем самым они служат маркерами предшествующего повреждения гепатоцеллюлярной ткани. Воспалительную реакцию, наблюдаемую при канальцевом холестазе, следует отличать от первичного лобулярного воспаления, наблюдаемого при остром гепатите; при холестазе воспаление является очаговым и главным образом ограничивается областями с желчными пробками, а не более диффузно рассеивается по дольке, как при остром гепатите.

1.1.2 Хронический холестаз

Хронический холестаз представляет типичную гистологическую картину, наблюдаемую в холестатических состояниях. Особенно это проявляется при таких прогрессирующих заболеваниях желчевыводящих

путей, как первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит.

Хронический холестаз определяется характерной формой поражения гепатоцитов с сопутствующим воспалительным и фиброзным ответом. Эти изменения происходят главным образом на полях портальных трактов и, когда есть фиброз. Равномерно распределенные вокруг любого определенного портального тракта, они разрастаются в степени от тракта к тракту. Желчные пробки особенно редки или отсутствуют, и поэтому эта картина менее очевидна, чем канальцевый холестаз. При гистологическом рассмотрении на маломощных микроскопах особенно важной является зона паренхимы, бледность вдоль перипортальных и перисептальных областях. (рис. 2)

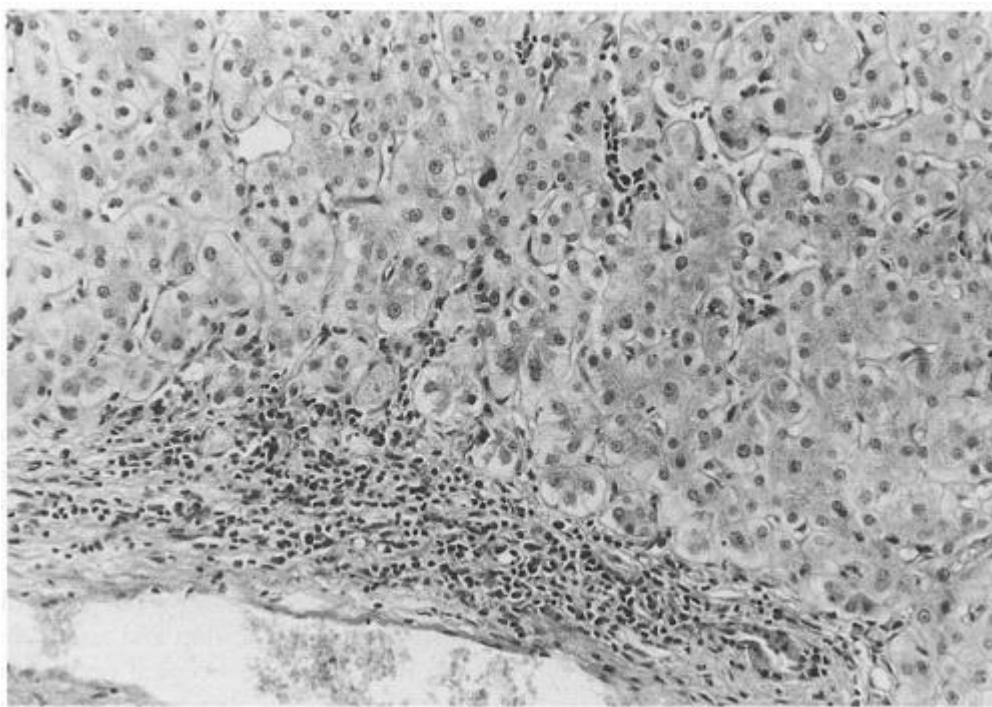


Рисунок 2 Хронический холестаз

Гепатоциты, образующие эту зону, бледные и опухшие, иногда со слабым окрашиванием желчи, а иногда с нежным пенистым характером, имитирующим липидные макрофаги. Возникновение соответствует с перистым вырождением как описано с каналикулярным холестазом, но эти клетки также показывают медное накопление и тела Мэллори. Эти

дополнительные признаки вместе с перипортальным или перисептальным расположением определяют повреждение гепатоцитов хроническим холестазом.

Нормально печень поддерживает медный гомеостаз путем выведения сверхнормальной диетической меди через желчь, когда секреция желчи нарушена, медь, как и любой другой желчный компонент, накапливается в печени, хотя длительное нарушение обычно требуется для значительного удержания меди. Сохраненные внутриклеточные медные комбайны в конечном итоге секвестрируются в лизосомах в виде нерастворимых агрегатов металлолтионеина, известного как ассоциированный с медью белок [38,48]. Эти мед-груженные лизосомы можно узнать на участках с гематоксилин-и-эозином как небольшие, серокоричневые зерна, внутри них опухшие перипортальные гепатоциты.

Накопление меди легко подтверждается рядом гистохимических процедур. Пятна, которые непосредственно реагируют с медью, могут продемонстрировать диффузную цитоплазматическую положительность или, что чаще, гранулированную лизосомальную позитивность. Кроме того, пятна на связанном с медью белке, таком как орцеин, альдегидный фуксин или Виктория Блю, выделяют лизосомальные отложения. Из-за неразрешимости мед-связанного протеина, эти пятна более надежный и более чувствительный признак.

Накопление меди является полезным гистологическим маркером хронического холестаза, но не специфичным. Болезнь Вильсона и индийский цирроз детства часто характеризуются заметным окрашиванием, как и случайные печеночные новообразования. Цирроз и обширный фиброз любой причины могут также быть сопровождаемы медным низложением; это обычно слабо видно, в отличие от маркированного накопления обычно находится, когда хронический холестаз эволюционирует к циррозу, но исключения иногда возникают. Таким образом, накопление меди — более сильный признак хронического холестаза в прециррозной биопсии. Ни медь, ни

связанный с медью белок не наблюдаются в обычной взрослой печени, но оба регулярно присутствуют в нормальной фетальной и неонатальной печени; поэтому обнаружение имеет небольшое диагностическое значение у детей моложе шести месяцев.

Нерегулярные цитоплазматические массы плотного эозинофильного материала, известные как тела Мэллори, иногда покрывают поврежденные гепатоциты. Их нашли лишь в немногих случаях, они обычно редкие, но иногда могут быть заметны. Гистологически эти тела Мэллори идентичны более знакомым включениям, наблюдаемым при алкогольном гепатите; различие обычно может быть сделано гистологическим фоном.

Тела Мэллори образуются из агрегатов, измененных цитокератинов, и в общих чертах они обозначают нарушение в организации и экспрессии цитоскелета. Их значение при хроническом холестазе неясно, хотя они содержат цитокератины желчных протоков и, таким образом, могут отражать билиарную метаплазию гепатоцитов.

Соединительная ткань, прилегающая к поврежденным гепатоцитам, становится отечной и воспаленной с переменным количеством пенистых макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. Этот инфильтрат, соединенный тонкими пролиферированными желчными протоками и небольшими отрогами фиброза, проникает за пределы портального тракта в соседнюю паренхиму и неравномерно отделяет набухшие гепатоциты. По месту своего нахождения, перипортальный и напористый характер, этот процесс имитирует фрагментарный некроз хронический активный гепатит и поэтому был назван желчевыводящих фрагментарный некроз. две реакции обычно можно отличить по гетерогенной воспалительной популяции, обнаруженной при хроническом холестазе: при хроническом активном гепатите воспалительный компонент преимущественно лимфоцитов и не имеет нейтрофилов или пенистых макрофагов. Тем не менее, в данном микроскопическом поле различие может быть трудным, и демонстрация

осаждения меди может быть полезной при установлении диагноза хронического холестаза.

1.2 Клиническая характеристика холестаза

Основные клинические проявления синдрома холестаза (как острого, так и хронического) — зуд кожи и желтуха.

Зуд является осложнением холестаза, в том числе связанным с мутациями в генах, которые кодируют транспортеры в гепатоцитах и от воспалительных заболеваний печени. Зуд холестаза имеет тенденцию к обобщению. Это приводит к царапинам, иногда сильным, что приводит к экскрециям и узелковой чесухе. Этот тип зуда может привести к лишению сна, а у некоторых пациентов - к суицидальным идеям. Неизлечимый зуд от заболевания печени является показателем для трансплантации печени даже при отсутствии печеночной недостаточности. Соответственно, зуд – это осложнение заболевания печени, которое требует специфического управления и интенсивных исследований с целью разработки эффективных противозудных препаратов.

Иногда у пациентов с холестазом зуда не бывает, что коррелирует с биологическими маркерами заболевания. Кроме того, наличие внутрипеченочных поражений желчного протока и гранулемы было значительно связано с выраженностью зуда, который оценивался субъективно в день биопсии. Это наблюдение интересно, потому что, хотя трудно определить степень холестаза из биопсии печени, так как существует ошибка выборки, тот факт, что пациенты с 1 стадии ПБЦ могут испытывать сильный зуд, может указывать на важный признак в сочетании с активным воспалительным разрушением желчных эпителиальных клеток, которое характеризует этот этап. Зуд может сохраняться и переноситься на протяжении всего заболевания, и по мере прогрессирования болезни до печеночной недостаточности зуд имеет тенденцию к прекращению, как если

бы определенная степень функции печени была необходима для получения суритогена или его кофакторов или для восприятия ощущения. В связи с холестазом было также сообщено, что представление заболевания в возрасте менее 50 лет коррелирует с повышенной вероятностью представления симптомов.

Распространенность зуда у пациентов с холестазом составила 69%. Из ретроспективного исследования исследовательского института третичного направления в Соединенных Штатах 5% пациентов с хроническим гепатитом С, представленное зудом; учитывая высокую распространенность этого типа заболевания печени, значимость зуда холестаза в медицине является существенной. Этот вывод подтверждается недавней публикацией, также ретроспективной по своей природе, из одного центра в Европе, в котором сообщается, что 40% пациентов с хроническим зудом от заболевания печени имели хронический вирусный гепатит В или С.

Было установлено, что ген, который опосредует зуд, производится в печени и выводится из желчи и что в результате холестаза накапливается в тканях организма и некоторым механизмом вызывает ощущение зуда.

Желчные кислоты накапливаются в тканях у пациентов с холестазом. В экспериментальных условиях желчные кислоты вызывали местный «зуд» при внутривенном введении у нормальных добровольцев; это, однако, не является моделью зуда холестаза. Поскольку зуд прерывистый в холестазе, это наблюдение не может быть истолковано как свидетельство в поддержку роли желчных кислот в зуде холестаза, потому что зуд имеет тенденцию быть прерывистым; Кроме того, иногда сообщается, что потребление определенных продуктов питания, обычно специфичных для пациента, увеличивается или ухудшает зуд. Три наблюдения не подтверждают роль желчных кислот в посредничестве зуда холестаза: 1. при печеночной недостаточности, когда желчные кислоты максимально повышены, зуд, как правило, исчезает, 2. не все пациенты с холестазом сообщают о зуде, несмотря на выраженные повышения уровня желчных кислот в сыворотке, и

3. зуд может колебаться независимо от концентрации желчных кислот в сыворотке. Возможно, однако, что определенный профиль сывороточных желчных кислот необходим для того, чтобы эти вещества опосредовали зуд. Недавнее клиническое исследование, опубликованное в абстрактной форме, сообщило, что введение обетихоловой кислоты, в отличие от препарата плацебо, пациентам с ПБК было связано с зудом, было тяжелым у некоторых пациентов, для которых препарат нужно было остановить, а в других достаточно неудобно требовать снижения дозы. Обитохоловая кислота представляет собой синтетическое производное хенодесзоксихоловой кислоты, которое является агонистом фарсеноидного ядерного рецептора (FXR) и обладает желчегонными свойствами. FXR - это датчик желчных кислот, связанный с уменьшением продуцирования желчных кислот [13].

Сообщалось, что гистамин был увеличен у пациентов с заболеваниями печени и зудом. Кожа пациентов с холестазом и зудом лишена классической гистамин-опосредованной реакции, состоящей из эритемы и отека, которая не поддерживает основную роль этого протирогена в посредничестве этого типа зуда; однако седативный эффект антигистаминов, а не антипропритический эффект, может быть причиной некоторых побочных эффектов в связи с этим типом наркотиков.

В исследованиях на животных было сообщено, что липофосфатидная кислота (LPA) индуцирует ноцицепцию посредством высвобождения вещества Р из периферических нервных окончаний и она была замечена как медиатор в животных и *in vitro* нейронных моделях, которые исследуют сигналы, связанные с болью. Роль LPA и фермента, который вырабатывает его продукцию, аутоаксин, недавно был предложен в зуд холестаза. Концентрация нескольких видов LPA, как сообщалось, была значительно выше в сыворотке у пациентов с холестазом беременности, чем в сыворотках беременных женщин, соответствующих сроку гестации. Сообщалось, что у самок мышей C57BL / 6J введение LPA приводило к поведению в результате царапин, что интерпретировалось как

доказательство пенитогенной роли LPA в холестазах; Однако этот вывод не является актуальным в изучении зуда холестаза как царапать поведение в связи с внутривенной инъекцией, как указано в данном исследовании веществ, в том числе МП, не является модель царапин в холестазах [20].

Не все пациенты с холестазом сообщают о зуде; это наблюдение может указывать на генетическую предрасположенность, чтобы испытать это ощущение в контексте холестаза. В связи с этим, если печень является источником, а протилоген выводится из желчи, то переносчики, участвующие в транспортировке соединений в желчную канальцу, могут иметь отношение к тому, как эти вещества выводятся из организма. MRP2 является членом семейства АТР-связывающих кассетных (ABC) транспортеров, выраженных в различных органах, включая печень и гематоэнцефалический барьер. MRP2 опосредует транспортировку нескольких органических анионов в гепатоците; кроме того, и усугубляет зуд холестаза, опиоидные лиганды являются субстратами MRP2. Один гетероцикл нуклеотидов, характеризующийся замещением валина для глутамата в экзоне 25 гена MRP2, был обнаружен в гетерозиготности у группы пациентов с холестазом.

Маркерами хронического холестаза являются ксантомы (плоские или возвышающиеся образования, мягкие, желтого цвета, обычно вокруг глаз, а также в ладонных складках, под молочными железами, на шее, груди или спине), отражающие задержку липидов в организме. Туберозные ксантомы (в виде бугорков) обнаруживаются на разгибательных поверхностях в области крупных суставов, ягодиц, в местах, подвергающихся давлению, в рубцах. Могут поражаться оболочки сухожилий, кости, периферические нервы. Локальные скопления ксантомных клеток обнаруживаются в печени. Образованию ксантом предшествует гиперхолестеринемия выше 450 мг/дл на протяжении 3 мес и более. Ксантомы могут подвергаться обратному развитию при снижении уровня холестерина (устранение холестаза, печеночно клеточная недостаточность).

Недостаточное содержание желчных кислот в просвете кишечника сопровождается нарушением всасывания жиров, развитием стеатореи, похуданием, дефицитом жирорастворимых витаминов (А, D, К, Е). Выраженность стеатореи, как правило, соответствует степени желтухи. Цвет стула является надежным индикатором обструкции желчевыводящих путей (полной, интермиттирующей, разрешающейся).

1.3 Биохимическая характеристика холестаза

Маркерами холестаза являются щелочная фосфатаза (АЛП), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), лейцинаминопептидаза (ЛАП) и 5-нуклеотидаза. Эти ферменты локализованы в эндотелии желчных протоков и эпителии синусоидов, поэтому при холестазе под влиянием компонентов желчи они переходят в кровь. Содержание билирубина в крови прогрессивно увеличивается обычно в течение первых 3 недель холестаза, преимущественно за счет конъюгированной фракции.

Наиболее достоверным маркером холестаза является повышение сывороточной концентрации желчных кислот, однако их определение не относится к рутинным диагностическим тестам.

Помимо вышеперечисленных показателей, при холестатическом синдроме повышается уровень липидов: холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, липопротеидов. Однако в терминальной стадии поражения печени уровень холестерина может снижаться.

Повышение активности трансаминаз, как правило, не столь значительно, как повышение уровня маркеров холестаза. В то же время при острой обструкции магистральных протоков активность АСТ, АЛТ может быть более 10 норм.

1.3.1 Щелочная фосфатаза

Щелочная фосфатаза (ЩФ) катализирует гидролиз органических эфиров фосфорной кислоты (фосфоэтаноламин, пиродифосфаты, пиридоксаль-5-фосфат, β -глицерофосфат), при этом она специфична по отношению к однозамещенным ортофосфатам, дву- и тризамещенные производные гидролизу не подвергаются. Наиболее высокая удельная активность обнаружена в эпителии тонкого кишечника и канальцев почек, в предстательной и молочной железах, в остеобластах, в плаценте. В печени ЩФ локализована в клетках эндотелия синусоидов и в гепатоцитах, примыкающих к желчным канальцам.

Здоровая печень постоянно сливает жидкость, содержащую ЩФ и другие вещества через желчный проток, но для пораженной печени, желчные протоки часто блокируют накопление этой жидкости, которая в конечном итоге уходит в кровоток. Обычно клетки, выстилающие желчные протоки в печени, продуцируют ЩФ в качестве основного фермента, если заболевание печени в основном связано с обструкцией [1]. Если заболевание, с другой стороны, связано прежде всего с клетками печени (гепатоцитами); аминотрансферазы заметно повышаются. Поэтому эти диагностические ферменты очень полезны для различения типа заболевания печени, как холестатического, так и гепатоцеллюлярного [46].

Внепеченочная билиарная обструкция может быть вызвана, если печеночный или общий желчный проток непроходим либо частично, либо полностью, и возможные причины могут включать опухоль, гранулематозное воспаление, абсцессы, остеомалацию, доброкачественную семейную гиперфосфатасемию, беременность (3-й триместр), панкреатит и дуоденит. Он снижается при гипофосфатемии. Уровни ЩФ могут повышаться из-за патологических поражений или физиологических причин печени. Физиологическая причина может быть вызвана нормальным ростом кости у детей, приводящим к высвобождению ЩФ из костных остеобластов, при беременности, при которой ЩФ высвобождается из плаценты и изофермента кишечной ЩФ у здоровых лиц с группой крови 3 и 1 [59].

При холестазах нарушается отток желчи, и желчные кислоты накапливаются в желчных протоках. Желчные кислоты разрушают гепатоциты и щелочная фосфатаза выходит в кровь. В норме щелочная фосфатаза находится в крови в значении 20-140 г/л. При холестазах её значения возрастают в 7-8 раз. В крови щелочная фосфатаза имеет только диагностическое значение, на клинику и течение холестаза никакого влияния не оказывает.

1.3.2 Гамма-глутамилтранспептидаза

Глутамилтранспептидаза (ГГТ) участвует в переносе аминокислот через клеточную мембрану и метаболизма глутатиона. Он присутствует в клеточной цитоплазме и также связан с мембранами. Это карбоксипептидаза, которая расщепляет глутамильные группы и переносит их в пептиды и другие подходящие рецепторы. Было показано, что он является чувствительным маркером холестаза [52]. Его можно использовать в сочетании с другими тестами, чтобы определить наличие и происхождение холестаза. Например, щелочная фосфатаза увеличивается при гепатобилиарном заболевании и болезни костей, тогда как ГГТ повышается при гепатобилиарном заболевании, но не в костном заболевании. Большинство ячеек показывают некоторую активность ГГТ, особенно почки, печень и поджелудочную железу, но большая часть сывороточной ГГТ получена из печени.

Физиологическая функция ГГТ неизвестна, но она может быть связана с реакциями метаболизмом глутатиона. Он опосредует внутриклеточное поступление внеклеточного глутатиона, который является важным компонентом антиоксидантных механизмов [51]. Глутатион играет важную роль в защите клеток от окислительного стресса. Возвышение сыворотки ГГТ, по-видимому, весьма специфично для внутрипеченочного или внепеченочного холестаза. При поражении печени ГГТ может

использоваться как показатель хронического изменения из-за его более медленного высвобождения и метаболизма по сравнению с трансаминазами.

ГГТ является сывороточным маркером холестаза. В клинике холестаза никакой роли данный фермент не играет. При холестазах наступает застой желчи. Так как этот фермент находится в клетках желчных протоков, то эти клетки разрушаются желчью, и этот фермент выходит в кровь в больших количествах.

1.3.3 Лейцинаминопептидаза

Лейцинаминопептидаза (ЛАП) – это протеолитический фермент, гидролизующий тканевые аминокислоты от N-терминальных белков и полипептидов. Этот фермент обнаружен во всех тканях человека. Самые высокие концентрации фермента выявляются в печени (в основном в желчном эпителии), почках, тонкой кишке.

Сывороточную активность ЛАП в клинической практике определяют в основном для подтверждения синдрома холестаза. ЛАП имеет примерно такое же клиническое значение, как и щелочная фосфатаза. Однако активность ЛАП при заболеваниях костной ткани практически не меняется. Поэтому определение ЛАП используется для дифференциальной диагностики заболеваний гепатобилиарной системы и костной ткани, когда повышена активность щелочной фосфатазы. ЛАП повышается при механической желтухе, при метастазах в печень, даже в отсутствии желтухи, тогда как при других заболеваниях печени, например, при гепатите и циррозе, ее активность повышается в значительно меньшей степени.

Активность ЛАП также может повышаться при острых панкреатитах и холециститах, у больных саркоидозом, системной красной волчанкой, инфекционным мононуклеозом, при опухолях различной локализации. Активность ЛАП возрастает на поздних стадиях беременности, что связано с появлением плацентарной формы фермента в сыворотке крови [9].

Лейцинаминопептидаза не играет никакой роли в клинической картине холестаза, так как она при повышении выделяется в кровь и инактивируется. Этот фермент находится в желчном эпителии. При холестазе накапливающаяся желчь расщепляет желчный эпителий и способствует его выходу в кровь.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ клинической и биохимической характеристик, нарушений метаболизма при холестазе проводили на основе данных из российских и иностранных журналов, материалов конференций, данные Российского статистического еженедельника, а также аналитических обзоров [7, 18, 19, 20, 24, 27, 36, 41, 45, 55].

С помощью ретроспективного исследования были получены и данные по нарушениям метаболизма витаминов А, Д, Е К. Проанализированы исследования по вызыванию у крыс холестаза и исследования по изменению показателей биохимического анализа пациентов с холестазом.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Изменения в гомеостазе липидов во время холестаза.

3.1.1 Липидная мальабсорбция

Жировая мальабсорбция вследствие нарушения секреции желчи связана с потерей веса из-за энергетического дефицита (у детей, дополнительно осложненных нарушением роста и развития), с жирорастворимыми дефицитами витамина и с недостаточным дефицитом жирных кислот.

В моделях животных для холестаза были описаны несколько компенсаторных механизмов для мальабсорбции жира при желчном дефиците. Миних и др. сообщили о мальабсорбции липидов у крыс с хроническим отклонением желчи, в которых желчь отсутствует в просвете кишечника, но в организме не накапливаются (токсичные) желчные компоненты. Эти крысы, по-видимому, существенно компенсировали их заметно уменьшенную абсорбцию жиров в диете, сильно увеличивая потребление пищи [49]. Последующее морфологическое исследование тонкой кишки показало, что высота у крыс была значительно увеличена у крыс, унесенных желчью, по сравнению с контрольными.

Портер и Кнобель и др. описали компенсационный механизм, обозначенный как «поглощающий резерв тонкой кишки» [55,8]. В физиологических условиях только проксимальная часть кишечника участвует

регулярном употреблении низкокалорийного продукта (84% проглатываемого липида). Однако, когда крыс кормили диету с высоким содержанием жиров, коэффициенты поглощения липидов уменьшались примерно до 50%, что свидетельствует о ограниченной способности компенсирующих механизмов абсорбции липидов в желчном дефиците. Подробное знание различных механизмов компенсации и альтернативных путей абсорбции липидов при дефиците желчи важно для разработки стратегий диетического лечения для дефицита питания у пациентов с холестатической болезнью.

3.1.2 Дефицит незаменимых жирных кислот (НЖК)

Дефицит НЖК вследствие общей липазной мальабсорбции в холестазе хорошо известен. Однако в последнее десятилетие стало очевидным, что дефицит НЖК сам по себе может ухудшить эффективность абсорбции липидов. Леви и др. [42] наблюдали снижение скорости секреции желчных желчных желчи у крыс с дефицитом НЖК, что подразумевало нарушение образования желчи в качестве вероятной причины для мальабсорбции, вызванной дефицитом НЖК. Абсорбция липидов в Mdr2 ^{-/-} мышей, секретирующих желчь без фосфолипидов, в равной степени страдали от дефицита НЖВ, как и контрольные мыши. Таким образом, исключена выделенная желчная фосфолипидная секреция как основной вклад в патофизиологический механизм снижения мальабсорбции жира во время дефицита ЭДА у мышей [61]. Помимо очевидной видовой специфичности, делается вывод о том, что мальабсорбция жира не связана с нарушением образования желчи, и предполагается, что дефицит НЖК влияет на внутриклеточные явления абсорбции жиров в пищевом тракте, происходящих в энтероците. Если это правда, дефицит НЖК во время холестаза может еще больше снизить уровень потребления жиров в диете.

3.1.3 Липопротеин X в холестазе

Выделение желчных путей является основным способом удаления холестерина из организма (либо прямым, либо после превращения в желчные кислоты), а холестаз тщательно изменяет баланс всего тела в стерине. Значительное увеличение холестерина в плазме, наблюдаемое при холестазе, сопровождается эквимоллярным повышением уровня фосфолипида в плазме [48,47]. Гиперхолестеринемия при холестазе, особенно в внепеченочных формах, сопровождается появлением плазмы аберрантного липопротеина (ЛПХ) [59, 57]. Костнер и Лагнер и др. описали ЛПХ как биламеллярный пузырь 40-100 нм с водным просветом, преимущественно состоящим из фосфолипидов и свободного холестерина в эквимоллярных количествах и содержащих только незначительные количества ТАГ (3%) и холестерилового эфира (2%). [38, 40] Градиентное ультрацентрифугирование показало, что ЛПХ выделяется в LDL-фракции 63 и содержит апо С, а также альбумин. Манзато и др. предположили, что частицы ЛПХ представляют собой билиарные пузырьки, извергаемые из печени в плазму холестатических субъектов, [58] так как ЛПХ и желчные пузырьки состоят из ПК и свободного холестерина. Наличие апо и альбумина, а также наблюдение, что отношение холестерина / ПК в ЛПХ отличается от содержания в желчи, можно объяснить взаимодействием плазмы ЛПХ с другими липопротеинами. ЛПХ не участвует в ингибировании синтеза холестерина в печени. Это может способствовать парадоксальному увеличению неосинтеза холестерина печени при гиперхолестеринемии во время холестаза. Фелкер и др. наблюдали ЛПХ-подобные везикулы в желчных канальцах крыс, лигированных желчными протоками, что указывает на желчный источник частицы. [29 , 27] Блокс и др. описали присутствие ЛПХ у мышей с дефицитом феррохелатазы, у которых печень не является равномерно холестатической, но вместо этого демонстрируют повышенную скорость секреции желчных протоков и желчных желчных солей. Поскольку активность ЛХАТ не ухудшалась у этих животных, авторы предполагают,

что образование ЛПХ связано с относительным снижением уровня желчного РС и холестерина, наблюдаемым у этих животных [66]. Хотя точная природа образования ЛПХ у мышей с дефицитом феррохелатазы еще не установлена, очевидно, что эта аберрантная частица может быть сформирована в ситуациях, когда образование желчи как таковое не нарушается.

3.1.4 ЛПВП в холестазе

Помимо увеличения содержания липидов в ЛПНП-фракции в виде ЛПХ, появление ТАГ-богатого ЛПНП и снижение концентрации ЛПОНП в плазме, хронический холестаз связан с сильно сниженной концентрацией ЛПВП в плазме (<10%). Механизм этого может включать либо увеличение скорости клиренса во время холестаза, либо снижение синтеза ЛПВП. Недавние исследования липопротеинов доказали, что желчные соли, накапливающиеся в гепатоцитах во время холестаза, способны подавлять транскрипцию гена apo AI через отрицательный фактор ответа отображаемый на С-сайт apo-AI-промотора. Поскольку фактор частично получен из остатков поверхности СМ, низкие уровни ЛПВП в плазме могут также возникать из-за уменьшения образования СМ во время дефицита желчи кишечника или из-за дефектного образования ЛПВП из остатков поверхностных слоев СМ с помощью гена ФТП. При ультрацентрифугировании ЛПВП, наблюдаемый при холестазе, находится в диапазоне плотности биламеллярных дискоидных частиц, обогащенных свободным холестерином и фосфолипидом с уменьшенным содержанием apo AI и apo A-II и увеличенным apo E, напоминающим так называемые «зарождающиеся» частицы отрицательного фактора ответа (HDL). Такие частицы обычно не обнаруживаются в плазменном отсеке в значительных количествах из-за быстрого преобразования путем согласованных действий.

3.1.5 Липопротеин-метаболизирующие ферменты в холестазе

3.1.5.1 Лецитин-холестеринацилтрансфераза

Лецитин-холестеринацилтрансфераза (LCAT) и печеночная липаза (HL) являются двумя основными ферментами в метаболизме липопротеинов. Оба белка продуцируются в печени, но LCAT активен в циркуляции на поверхности HDL, тогда как печеночная липаза находится на подкладке эндотелиальных клеток печени. LCAT, гликопротеин на 60 кДа, который превращает холестерин и фосфатидилхолины в сложные эфиры холестерина и лизо-ПК, активируется апо AI. Его активность, эстеризирующая холестерин, не только перемещает холестерин с поверхности HDL в сердцевину и тем самым способствует потоку холестерина из клеточных мембран в HDL, но также приводит к морфологическим изменениям частицы HDL. Зарождающийся дисковый образ HDL становится сферическим, поскольку сложные эфиры холестерина накапливаются в ядре HDL. Ослабленный печеночный синтез этих ферментов в холестазе может, таким образом, способствовать увеличению концентрации ПК в плазме. Как холестериновый эфир плазмы, так и концентрации LCAT снижаются у холестатических субъектов, и появление плазмы «зарождающихся» дискоидных частиц HDL считается прямым результатом дефектного функционирования LCAT. Кроме того, discoidal HDL также был описан в связи с первичной семейной недостаточностью LCAT.

3.1.5.2 Передаточный белок холестеринового эфира

Передаточный белок холестеринового эфира (CETP) переносит избыточные сложные эфиры холестерина из HDL в ЛПОНП и ЛПНП в обмен на ТАГ, таким образом участвуя в так называемом обратном холестериновом транспорте. Активность CETP приводит к распределению видов гомогенной жирной кислоты между фракциями липопротеинов. Активность CETP снижается на 25% при холестазе, что связано с уменьшением содержания

антикоагулянтов и сложных эфирах холестерина по сравнению с уровнем ЛПВП. Фауст и др. показали, что абсорбция жирных кислот регулирует секрецию CETP в клетках, и нескольких исследованиях на животных и человека [22] показали, что диеты с высоким содержанием жиров могут увеличить активность CETP. Уровни ТАГ в сыворотке выше 1,4 ммоль /л необходимы для значительного опосредованного CETP липидного обмена между LDL и VLDL. Механизм снижения активности CETP у холестатических субъектов не является очевидным из-за множественного происхождения синтеза CETP (печень, кишечник, жировая ткань, макрофаги). Однако, поскольку гепатоциты являются преобладающим источником CETP, нарушение печеночного синтеза CETP остается вероятным фактором снижения активности CETP в холестазе.

3.1.5.3 Плазменный фосфолипидный трансферный белок

Плазменный фосфолипидный трансферный белок (PLTP) циркулирует, связанный с HDL, и опосредует перенос фосфолипидов из липопротеинов, содержащих апо В, в HDL, таким образом модулируя размер HDL и липидный состав. Активность PLTP генерирует pre-beta HDL, основной акцептор холестерина на транспортном пути с обратным холестерином. Было показано, что мышам с PLTP-нокаутом заметно снижены уровни ЛПВП из-за дефектной передачи фосфолипидов из богатых триглицеридами липопротеинов в ЛПВП. Печень, жировая ткань и легкие, по-видимому, являются основными источниками циркулирующего PLTP. Нарушение печеночного синтеза PLTP в холестатических условиях может значительно снизить уровни циркулирующего HDL и, кроме того, из-за стимулирующего действия PLTP на активность CETP он может еще больше ухудшить уже ухудшенную функцию CETP. Недавно PLTP был идентифицирован как ген FXR [84], обеспечивающий молекулярную основу для снижения экспрессии гена PLTP в холестатических условиях.

3.2 Нарушение метаболизма при дефиците витамина А

Всасывание витамина А представляет собой сложный процесс, включающий эмульгирование и гидролиз его эфиров в просвете желудочно-кишечного тракта, адсорбцию ретинола всасывающей каемкой и транспорт его в клетки слизистой оболочки, реэстерификацию ретинола в них и последующее поступление витамина А в печень. Всасывание витамина А происходит главным образом в тонком кишечнике, преимущественно в его верхнем отделе.

Витамин А в нормальных условиях при потреблении его в физиологических дозах всасывается почти полностью. Так, 93% перорально введенного циплятам ацетата витамина А всасывалось в течение 1 часа, 4% невсосавшегося к этому времени витамина обнаруживалось в стенке желудка и кишечника, а 3% - в их содержимом. Однако полнота всасывания витамина А в значительной степени зависит от принятого его количества. В частности, при увеличении дозы вводимого внутрь витамина А с 3000 до 100000 МЕ относительное количество всасываемого витамина снижалось со 100% до 10%. Такое снижение, по-видимому, связано с повышенным окислением и нарушением механизмов активного всасывания витамина А в кишечнике, что обусловлено адаптивными механизмами, направленными на предохранение организма от А-витаминной интоксикации.

Желчные кислоты участвуют во многих фазах всасывания витамина А: эмульгировании, гидролитическом расщеплении эфиров ретинола, солюбилизации продуктов гидролиза и транспорте их к клеткам кишечного эпителия. Возможно также, что они принимают определенное участие и в реэстерификации ретинола внутри эпителиальных клеток слизистой оболочки. Желчные кислоты, по-видимому, препятствуют также окислению витамина А и его эфиров, а также каротина в кишечном содержимом и тем самым повышают их усвояемость.

Как известно, всосавшийся в кишечнике витамин А транспортируется в печень и другие органы в основном через грудной лимфатический проток.

Следовательно, обнаружение витамина А в грудном лимфатическом протоке преимущественно в виде его высших эфиров после А-витаминизации может свидетельствовать о том, что местом реэстерификации ретинола являются кишечные эпителиоциты.

При холестазах наблюдается недостаток желчных кислот, что депонирует витамин А в печени, соответственно возникает гиповитаминоз витамина А.

Клиника.

Симптомы дефицита витамина А могут включать:

1. Дефектные зубы и медленное формирование кости
2. Куриная слепота.
3. Длительный дефицит может вызвать ксерофтальмию.
4. Грубая сухая чешуйчатая кожа; неровная кожа;
5. Повышенная восприимчивость к простуде и вирусным инфекциям;
6. Синусит
7. Частые инфекции мочевого пузыря или мочевыводящих путей;
8. Быстрая потеря веса; потеря запаха, вкуса или аппетита.

Ксерофтальмия – это состояние, вызванное дефицитом витамина А.

Бульбарная конъюнктивит сухая, утолщенная, сморщенная и пигментированная из-за неспособности проливать эпителиальные клетки и, следовательно, кератинизации. Пигментация придает конъюктиве своеобразный «дымный» вид. Пигмент рассеивается и особенно отмечается в межспальберной трещине.

Сухость, сгущение и пигментация, характерные для этого состояния, также вызваны длительным воздействием бликов, пыли и инфекций. Это характерно для детей старшего возраста и взрослых в тропиках. Когда сухость распространяется на роговицу, это приобретает тусклый, туманный, недостаток блеска. Это связано с кератинизацией, которая является результатом дефицита витамина А на всей поверхности эпителия. Роговица часто становится нечувствительной к касанию с помощью ваты из

ваты. Изъязвление роговицы может возникать по многим причинам и не связано с дефицитом витамина А.

Характерной особенностью является потеря вещества (эрозии) части или всей толщины роговицы. Если нет вторичной инфекции, нет признаков воспаления. Поражение только заживляет рубцы. Ксероз роговицы может прогрессировать внезапно и быстро до кератомалиции.

Смягчение и растворение роговицы следуют и известны как коллактический некроз. Это представляет собой серьезную чрезвычайную ситуацию. Когда процесс включает только часть роговицы, возникает изъязвление, но воспалительная реакция мягкая.

Если процесс не останавливается обработкой, перфорация роговицы приводит к пролапсу радужки, экстррузии хрусталика и заражению всего глазного яблока. Шансы спасти любое полезное видение незначительны. Исцеление приводит к образованию рубцов всего глаза и часто в полной слепоте. Содержание ретинола в плазме ниже 200 мкг / л, нижний предел диапазона.

Ночная слепота является ранним симптомом дефицита витамина А и часто присутствует без признаков ксерофтальмии.

Пролонгированный дефицит витамина А у школьников или молодых людей может проявлять поражения, появляющиеся как пятна, белые или желтые, разбросанные по бокам кровеносных сосудов. Пятна могут сливаться, а поражения наиболее многочисленны на периферии дна и никогда не появляются на макуле. Шрамы роговицы - белые, непрозрачные пятна на роговице и результат исцеления более старой язвы. Видение может серьезно пострадать в зависимости от размера рубцов. Существуют и другие причины шрамов роговицы, но недостаток витамина А является наиболее эффективным.

3.2.1 Эпителиальная ткань

Влияние недостаточности витамина А на покровные ткани могут быть сведены к атрофии эпителиального слоя, сопровождаемое распространением репаративных базальных клеток, рост и дифференцировку многослойного эпителия в ороговевающий. В основном страдает эпителий с секреторной функцией, например, слюнных желез, в том числе языка и глотки, дыхательных путей в трахею и бронхи, глаз, включая роговицу, конъюнктивы и интра - и экстра-орбитальных желез, мочевого тракта, почечных лоханок, мочеточников и мочевого пузыря, и половых желез. Кератинизация в секреторных клетках может привести к серьезной обструкции в протоках железы с кистозной дилатацией и накоплением обломков, приводящих к тяжелой инфекции окружающих тканей. С другой стороны, эпителиальные клетки с химической функцией такие как печень, не проявляют выраженную атрофию, и не проявляют ороговевающей метаплазии.

3.2.2 Нервная ткань

Вопрос о том, происходит ли дегенерация нервной ткани непосредственно в результате дефицита витамина А, был спорным в течение последних 20 лет. Некоторые авторы производят допустимые доказательства возникновения прямого поражения, и недавно еще доказательства были представлены, что костное давление не единственное объяснение.

Утки содержались на витаминной диете с дефицитом витамина А и через 10-15 дней проявляли мышечную слабость, несогласованность, атаксию и паралич. При гистологическом исследовании происходило скопление серого и белого вещества друг над другом с кровотечением, некрозом, дегенерацией нервных клеток и трактов, интермедуллярным образованием хряща и кости. Такие изменения, особенно обнаружение хряща и кости в нервном веществе, не могут быть легко связаны с механической теорией, как отмечают создатели этих наблюдений.

3.3 Нарушения метаболизма при дефиците витамина Д

Витамин D является важнейшим регулятором фосфорнокальциевого метаболизма, обеспечивая необходимый уровень данных элементов для адекватного остеогенеза. В кишечнике кальцитриол осуществляет регуляцию абсорбции Ca после связывания со специфическими рецепторами энтероцитов. В области щеточной каймы $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ вызывает быстрое открытие кальциевых каналов и транспорт Ca в клетку. Данный процесс обуславливается негеномным эффектом кальцитриола и достигается в течение нескольких минут. Внутри клетки $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ стимулирует образование Ca-связывающего белка в течение нескольких часов после попадания в кишечник. Данный белок имеет более высокое сродство к ионам Ca, чем компоненты мембраны щеточной каймы и обеспечивает направленный ток Ca в сторону базолатеральной мембраны. В области базолатеральной мембраны $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ стимулирует активность АТФ-зависимого кальциевого насоса, сродство к которому Ca выше, чем к Ca-связывающему белку, вследствие чего происходит активный перенос ионов Ca из энтероцита в межклеточное пространство [41, 45].

В связи с тем, что в состав желчи входит холестерин, синтез витамина Д не происходит и возникает гиповитаминоз витамина Д,

Дефицит витамина D прежде всего, сказывается на нарушении кальций- фосфорного и костного обменов. Поскольку в норме витамин D повышает всасывание кальция в кишечнике, его недостаток приводит к увеличению уровня ПТГ, вторичному гиперпаратиреозу, который поддерживает нормальный уровень кальция за счет мобилизации его из скелета. ПТГ повышает активность остеокластов, и тем самым приводит к снижению МПК, остеопении и остеопорозу [13]. В связи с тем, что эпифизарные зоны роста у взрослых закрыты, запасы кальция в скелете сравнительно большие для предотвращения деформаций вследствие дефекта минерализации, развитие остеомалации зачастую длительное время не диагностируется. Её проявлениями могут быть изолированные или

генерализованные боли, неприятные ощущения в костях и мышцах. Дефицит витамина D приводит к миопатии, что может проявляться мышечной слабостью, особенно в проксимальных группах мышц, трудностями при ходьбе, поддержании равновесия и склонностью к падениям, что закономерно увеличивает риск переломов.

Низкий уровень витамина D является фактором риска развития гипертонической болезни. Антигипертонический эффект его связан с такими механизмами как уменьшение секреции ренина, ренопротективное, противовоспалительное и сосудисто-протективное действие. Рандомизированные исследования показали, что добавки витамина D способствуют снижению систолического артериального давления на 2-6 мм.рт.ст.

Выявлена взаимосвязь между дефицитом витамина D и риском развития кардио-васкулярных поражений. Ряд исследований свидетельствует об ассоциации причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний с низким сывороточным уровнем 25-гидроксивитамина D и уровней 1,25-дигидроксивитамина D. Открытие рецепторов к кальцитриолу во многих клетках иммунной системы (на Т-лимфоцитах, макрофагах, на незрелых лимфоцитах тимуса и зрелых CD8-клетках), а также способность мононуклеарных фагоцитов к продукции 1,25-дигидроксивитамина D3 доказали участие витамина D в функционировании иммунной системы. Витамин D влияет на функцию врожденного и приобретенного иммунитета: он снижает активность 21 приобретенного иммунитета и усиливает активность врожденного. Показано, что в клетках, находящихся в очаге воспаления, по сравнению со здоровыми клетками этого же органа отмечается локальное повышение концентрации активных метаболитов витамина D, что имеет выраженный защитный характер.

Было показано, что дефицит витамина D нарушает правильную функцию продуцирующих инсулин клеток, что может привести к диабету типа 2. Исследования также указывают на связь между отсутствием витамина

Д в ранней жизни с более поздним началом диабета типа 1. Другие симптомы дефицита витамина могут включать.

1. Рахит, вызывающий мягкие кости, скелетные деформации или замедленный рост у детей;
2. Остеомаляция, приводящая к мышечной слабости и мягким костям;
3. Боли в мышцах или костях (включая боль в пояснице); частые переломы костей;
4. Остеопороз;
5. Повышенный риск высокого кровяного давления;
6. Гипокальциемия (низкий уровень кальция в крови), характеризующаяся мышечными судорогами, подергиванием нервов или мышц, онемением и покалыванием пальцев рук и ног, нерегулярными сокращениями сердца и раздражительностью.

3.4 Нарушения метаболизма при дефиците витамина Е

Метаболизм витамина Е изучен недостаточно. С помощью солей жёлчных кислот он всасывается в кишечнике и включается в хиломикроны, в составе которых доставляется к органам-мишеням. При недостатке желчных кислот всасывание витамина Е нарушается.

1. Нарушается связывание свободных радикалов, которые служат звеньями в патогенезе атеросклероза, сердечных заболеваний, катаракты, быстрого старения всех тканей организма и других страданий, объединяемых термином «free radical diseases».

2. Уменьшается стабильность, упругость, текучесть, вязкость мембран, увеличивается повреждающее влияние свободных радикалов.

3. Увеличивается скорость окисления ЛПНП и ЛПОНП, способствуя их отложению в эндотелии сосудов.

4. Увеличивается скорость ПОЛ, а именно арахидоновой кислоты, в результате происходит генез простагландинов, тромбоксанов, регулирующих агрегацию тромбоцитов.

5. Затрудняется переход ионов через мембрану.

Экзогенный гиповитаминоз развивается чаще у детей, находящихся на искусственном вскармливании. Клиническая картина в любом возрасте включает усиление гемолиза эритроцитов, гемолитическую анемию с желтухой. Из-за повреждения мембран клеток возникают тканевой отёк (склеродема), дегенерация миофибрилл (трудности при ходьбе), половых клеток (выкидыши), нейронов (непроизвольные движения). Симптомы дефицита часто связаны с повышенными потребностями в токофероле при тяжёлых физических нагрузках, в пожилом возрасте, малокровии.

Вследствие мутаций, обуславливающих сдвиги в аминокислотных последовательностях белков, участвующих в метаболизме витамина Е, может возникать первичный эндогенный гиповитаминоз.

Вторичный эндогенный гиповитаминоз обычно провоцируется рядом заболеваний, таких как панкреатит, стеаторея, холецистит, гепатиты, мальабсорбция. Клиника его сходна с экзогенной формой.

Сильный дефицит витамина Е встречается редко. Симптомы дефицита витамина могут включать.

1. Потеря аппетита; тошнота; анемия из-за потери эритроцитов;
2. слабая иммунная система;
3. глазные проблемы, такие как катаракта или дегенерация сетчатки;
4. стенокардия (тяжелые боли в груди) у мужчин;
5. слабость в мышцах и конечностях, а иногда и судороги мышц, скованность или спазмы; повреждение нервов, характеризующееся онемением и покалыванием или жжением в руках, ногах, руках или ногах;

6. проблемы пищеварительного тракта, такие как расстройства печени или желчного пузыря, которые приводят к плохому всасыванию пищи; выкидыши, ухудшение матки или яичка.

3.5 Нарушения метаболизма при дефиците витамина К

Дефицит витамина К приводит к дефициту белков, которые нуждаются в витамине К для их синтеза, включая протромбин, фактор X, фактор IX и фактор VII. Дефицит витамина К связан с обструктивной желтухой, при которой поток желчи в кишечник прерывается. Желчь необходима для поглощения витамина К. Подобные изменения могут иметь место, когда поглощение витамина К нарушается такими состояниями, как хроническая диарея или введение некоторых антибиотиков. Дефицит витамина К также встречается у новорожденного как геморрагическая болезнь новорожденного. Эта форма протромбиновый дефицит можно предотвратить путем введения витамина К ребенку вскоре после рождения. Случайное потребление или передозировка на антикоагулянт лекарства варфарин может привести к дефициту витамина К-зависимых белков, свертывающих кровь, и серьезной тенденции к кровотечению.

3.5.1 Афибриногенемия

Афибриногенемия или гипофибриногенемия относится к уменьшению количества фактора свертывания крови фибриногена в крови. Это проявляется в редких случаях как наследственное расстройство, но чаще всего оно обнаруживается как часть синдрома диссеминированной внутрисосудистой коагуляции.

3.5.2 Болезнь фон Виллебранда

Болезнь фон Виллебранда обусловлена отсутствием фактора фон Виллебранда, белка плазмы, который связывается с фактором VIII и способствует взаимодействию тромбоцитов с кровеносным сосудом. Это расстройство передается как аутосомно-доминантный признак, и его симптомы состоят в основном из кровотечения через кожу и слизистые оболочки. Лечение проводится с помощью препарата десмопрессин (DDAVP) или с препаратами фактора VIII, полученных из плазмы.

3.5.3 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание

Рассеянная внутрисосудистая коагуляция является приобретенным расстройством, при котором тромбоциты и компоненты свертывания крови потребляются до тех пор, пока не возникнет серьезный дефицит, что приводит к расстройству кровотечения. Кроме того, активируется фибринолитическая система - система, которая растворяет сгустки, что приводит к разрушению фибриногена и фибриновых сгустков. Многочисленные первичные проблемы могут быть ответственны за этой активации: бактерии и бактериальные продукты, мертвые или поврежденные клетки в результате тканевой травмы или хирургического вмешательства, клетки из плаценты или мертвого плода, некоторых форм рака, и яд от укусов змей. Лечение включает удаление подстрекательской причины активации системы свертывания крови.

3.5.4 Тромбоз

Тромбоз — образование сгустка крови (тромба), который имеет тенденцию затыкать функционально нормальные кровеносные сосуды, является одной из основных причин смерти в западных обществах. В этом состоянии нормальная тенденция тромбоцитов образовывать сгусток в месте повреждения сосудов является фактором, способствующим развитию. В то

время как процесс тромбоза не полностью понят, главной причиной является, как полагают, поражение (атеросклероз), которое разрушает нормальную эндотелиальную поверхность кровеносного сосуда. Тромбоциты склонны придерживаться таких повреждений и в конечном итоге образуют массы, которые при усилении фибрином могут полностью препятствовать кровообращению. Это препятствие может иметь катастрофические последствия в артериях, таких как коронарный или церебральный кровеносных сосудов или основной артерии конечности или органа. В жилах локальные результаты менее очевидны или, возможно, даже не обнаруживаются; однако за исходным тромбом содержание цельной крови в вену может сгущаться, образуя большую массу. Это чаще всего встречается в ногах вен и может быть связано с замедлением кровотока во время длительной хирургической процедуры или удержанием в постели. Опасность заключается в том, что тромб может отсоединиться (эмбола) и попасть в легочную артерию, вызывая кровообращение в легких.

Наследственный дефицит антитромбин III, белок C, белок S и плазминоген могут быть связаны с тромботической тенденцией, то есть с неправильным образованием сгустков в сосудах. Наиболее распространенными из тромботических расстройств являются легочная эмболия (сгустки в легких) и тромбоз глубоких вен (образование сгустков в ногах).

3.5.5 Протеины C и S

Протеины C и S – это витамин-К зависимые гликопротеины, синтезируемые преимущественно гепатоцитами. При острых и хронических заболеваниях печени их концентрация снижается вместе с концентрацией других факторов свертывания, что отражает степень нарушения синтетической функции печени [33]. Генетически обусловленный дефицит протеина C обнаруживается у 20% пациентов с синдромом Бадда–Киари, а

протеина S – у 7% пациентов с первичным склерозирующим холангитом или тромбозом воротной вены [23]. Нарушения в фибринолитической системе

Все протеины, вовлеченные в процесс фибринолиза, за исключением тканевого активатора плазминогена (ТАП) и ингибитора активатора плазминогена 1 (ИАП-1), синтезируются в печени. При циррозе снижена концентрация в плазме плазминогена, α_2 -антиплазмина, фактора XIII и тромбином активируемого ингибитора фибринолиза. Уровень ТАП повышен при заболеваниях печени вследствие уменьшения его клиренса, в то время как уровень ИАП-1 нормальный или слегка выше нормы. Таким образом, концентрации ИАП-1 недостаточно для нейтрализации ТАП, что ведет к повышению фибринолиза [33]. При острой печеночной недостаточности отмечается высокий уровень ИАП-1, и баланс смещается в сторону гипофибринолиза [53]. Имеются данные, что гиперфибринолиз может быть обусловлен высоким уровнем эндотоксинов в плазме [18], которые всасываются в кровь вместе с асцитической жидкостью. Так как выраженность асцита является одним из критериев оценки по шкале Чайлд-Пью, то гиперфибринолиз коррелирует с тяжестью печеночной дисфункции при циррозе, оцениваемой по этой шкале. Пациенты с холестатическими заболеваниями печени характеризуются нормальной или повышенной коагуляцией: более высокий уровень ИАП-1 по сравнению с заболеваниями печени другой этиологии уравнивает повышенную активность ТАП. До сих пор остается проблематичным предугадать, разовьется ли гиперфибринолиз, который лабораторно не выявляется в стабильном состоянии у пациента с циррозом, при воздействии стрессовых факторов (инфекция, оперативное вмешательство).

Симптомы дефицита витамина K могут включать:

Кровоподтеки или кровотечения, например, от раны, носа, желудка или кишечника, вызывая рвоту или появление в стуле или моче;

Свертываемость крови занимает больше времени, чем обычно;

Остеопороз или низкая минеральная плотность костей.

3.6 Эпифиз

При исследовании концентрации биогенных аминов и их метаболитов в крови больных с механической желтухой было установлено, что у этой категории больных имело место достоверное снижение уровня серотонина в плазме крови, что, вероятно, обусловлено активацией метаболизма триптофана по кинурениновому пути в связи с компартментализацией ферментных систем при реакции гепатоцитов на патологический процесс. Уровень 5-оксииндолуксусной кислоты также снижен, что указывает на нарушение метаболизма серотонина. Анализ динамики изменений в крови больных уровня дофамина и его производных позволил выявить у них повышение концентрации дофамина и 3-4-диоксифенилуксусной кислоты.

3.7 Надпочечники

Приспособительные реакции в организме больных острым холециститом пожилого возраста сопровождаются угнетением медиаторного звена симпатико-адреналовой системы, а также недостаточной экскрецией адреналина, что сопровождается пониженной реактивностью организма [6]. Вместе с тем, у больных обтурационной желтухой были обнаружены изменения гормональной и медиаторной функции симпатико-адреналовой системы, которые обусловлены как усилением надпочечниковой активности (в связи с развитием компенсаторно-адаптационных механизмов), так и ослаблением процессов инактивации циркулирующих катехоламинов и кортикальных гормонов печенью [11]. Высокий уровень катехоламинов способствует секреции ренина. Активация системы ренин-альдостерон, по мнению авторов, обусловлена волемическими, водными и электролитными нарушениями у данных больных. Калькулезный холецистит, осложненный холестазом, ведет к активации глюкокортикоидной и угнетению андрогенной функции надпочечников [1]. Тяжелое течение калькулезного холецистита, осложненного механической желтухой, ведет к резкому истощению функции

коры надпочечников. Результаты клинических исследований, показали, что механическая желтуха, осложняющая течение желчнокаменной болезни, приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы и минералокортикоидной функции коры надпочечников, степень выраженности которых зависит от тяжести заболевания, и в частности от сопутствующего воспаления желчных путей.

ВЫВОДЫ

1. Холестаз является многофакторным заболеванием со сложным течением и этиологией. Если не заняться вовремя его своевременным лечением, то холестаз может перерасти в более тяжёлые последствия.

2. Было выяснено, что ферменты-маркеры холестаза при выделении в кровь никак не влияют на клиническую картину заболевания, а только служат показателями биохимии

3. Установлено, что при хроническом течении холестаза происходят нарушения метаболизма не только в печени, но и в других жизненноважных органах, как головной мозг, почки, щитовидная железа.

4. На основе исследованной клинической и биохимической картины можно предложить диагностические процедуры, например, ретроградную холангиопанкреатографию, позитронную эмиссионную томографию, которые дадут полную картину холестаза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашрафов, А. А. Функциональное состояние коры надпочечников при калькулезном холецистите, осложненном механической желтухой, у больных пожилого возраста // Вестник хир. им. И.И. Грекова. - 1978. - № 5. - С. 28-31.
2. Байгот, С. И. Содержание инсулина и глюкозы в сыворотке крови у детей с патологией желчевыводящих путей / С.И. Байгот // Актуальные вопросы гепатологии / Под ред. проф. В.М. Цыркунова. - Материалы Первого Белорусского симпозиума гепатологов (11-12 окт. 1994г.). - Гродно, 1994. - С. 87-88.
3. Брюховец, Т. Г. Реакция функциональной гломерулярной системы на воздействие нефротоксических веществ / Т.Г. Брюховец, А.С. Пуликов, Л.Г. Левкович // Актуальные проблемы морфологии: Сб. научн. тр. / Под ред. проф. Н.С. Горбунова. - Красноярск, 2003. - С. 21-22.
4. Вольфган, Г. Заболевания печени и желчевыводительной системы //Прак. рук.: пер. с нем., под общ. ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина, проф. А.А. Шептулина. – М. МЕДпресс-информ. – 2009. – С. 33–37.
5. Ганиткевич, Я.В. Роль желчи и желчных кислот в физиологии и патологии организма / Я.В. Ганиткевич. - Киев, 1980. - 178 с.
6. Дырда, Н.А. Экскреция катехоламинов у больных острым холециститом пожилого возраста / Н.А. Дырда // Вопросы курортного и хирургического лечения заболеваний желчных путей: Тез. конф. По курортному и хирургическому лечению заболеваний желчных путей, Ставрополь, 16-18 окт. 1973. - Ставрополь, 1973. - С. 111-113.

7. Кан, В. К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза / В. К. Кан // Русский медицинский журнал. – 1998. – №7. – С. 460-472.
8. Кнебель, Л.К. Кишечная абсорбция *in vivo* мицеллярного и немелкоклеточного липида.// Am J Physiol. – 1972 – Vol. 223. — P. 255-261
9. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики // 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.— 756 с.
10. Мармыш, Г.Г. Дифференцированный подход к срокам наружного отведения желчи при механической желтухе / Г.Г. Мармыш, М.И. Милешко // Актуальные вопросы гепатологии / Под. ред. член.-корр. Бел. АМН, проф. В.М. Цыркунова. – Материалы V Международного симпозиума гепатологов Беларуси (25 -26 сентября, 2002 г.). - Гродно, 2002. - С. 61-62.
11. Минина, К.З. Печеночная недостаточность при механической желтухе - органные и гомеостатические механизмы развития. Интенсивная терапия: Автореф. Дисс. док. мед. наук /К.З. Минина. – Киев, 1988. – 40 с.
12. Мухина, Ю.Г. Холестаз и пути его коррекции в педиатрической практике: применение урсофалька. // Журнал Гастроэнтерология-гепатология. –1997.—№1.—С. 15-16.
13. Плещева, А.В. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения.//Ожирение и метаболизм.—2012.—№ 2.— С. 33-42.
14. Подымова, С.Д. Болезни печени. //3-е издание. Руководство для врачей. – Москва, Медицина. – 1998. – С.703.
15. Филимонов, М.И. Состояние инкреторной функции поджелудочной железы при калькулезном холецистите и его осложнениях / М.И. Филимонов, Т.Т. Чеснокова, И.М. Чудаков // Клиническая хирургия. - 1980. - №. 9 - С. 27-29.

16. Широкова Е. Н. Холестаз: вопросы патогенеза, диагностики и лечения. // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9. – №7. – С. 18–21.
17. Agarwal R. Unconjugated hyperbilirubinemia in newborns: current perspective. Indian Pediatr. — 2002. — Vol. 39.— 30-42.
18. Agarwal S. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease // Am. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95. P. 3218– 3224.
19. Albornoz L. Von Willebrand factor could be an index of endothelial dysfunction in patients with cirrhosis: relationship to degree of liver failure and nitric oxide levels// J. Hepatol.—1999.— Vol. 30.— P. 451–455.
20. Batres, L. Laboratory assessment of liver function and injury in children. Liver disease in children. // Lippincott Williams & Wilkins –2001. –Vol. 22. — P. 55-69.
21. Baptista, A. Histopathology of the intrahepatic biliary tree.// Liver.—1983. – Vol.2.—P. 161-175.
22. Beaussier, M. Prominent contribution of portal mesenchymal cells to liver fibrosis in ischemic and obstructive cholestatic injuries. Laboratory investigation.—2002. –Vol. 87.—P. 292-303.
23. Bhattacharyya, M. Inherited prothrombotic defects in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a study from North India // Am. J. Clin. Pathol.— 2004.— Vol. 121.— P. 844–847.
24. Blanchard, K.T. Pulmonary activation and toxicity of cyclopentadienyl manganese tricarbonyl. Toxicol. Appl. Pharmacol. –1996. P. 280-288.
25. Campos, G. A. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs.// Gynecol Scand. – 1986. – P. 23-26.

26. Chance, J. Mechanism of interference of a polymerized hemoglobin blood substitute in an alkaline phosphatase method.// Clin Chem.—2000.—№46— P. 1331-1337.
27. Crawford, A.R. Hepatic secretion of phospholipid vesicles in the mouse critically depends on mdr2 or MDR3 P-glycoprotein expression. Visualization by electron microscopy.// J Clin Invest. — 1997. — Vol. 20.— P. 2562–67
28. Desmet, V. J. Current problems in diagnosis of biliary disease and cholestasis.// Semin Liver Dis. — 1986. — Vol. 13. — P. 233-245.
29. Felker, T. E. Secretion of lipoprotein-X by perfused livers of rats with cholestasis.// Proc. Natl. Acad. Sci. USA.—1978.—Vol.75.—P. 3459–63
30. Fevery, J. Bilirubin in clinical practice: a review. Liver Int. — 2007. — Vol. 16. — P. 592-605
31. Francis, J. L. Fibrinogen-bound sialic acid levels in the dysfibrinogenaemia of liver disease // Haemostasis. — 1982. – Vol. 11. – P. 215–222.
32. Gall, A. Hepatic alterations in obstructive jaundice.// Am J Clin Pathol. — 1964. — Vol.19. — P.236-249
33. Hersch, S. L. The pathogenesis of accelerated fibrinolysis in liver cirrhosis: a critical role for tissue plasminogen activator inhibitor // Blood. — 1987. — Vol. 69. — P. 1315–1319
34. Jones, E. A. Evolving concepts of the pathogenesis and treatment of the pruritus of cholestasis // Canad. Gastroenterol.— 2000. — Vol. 14. — P. 33-40.
35. Kerr, R. Effects of acute liver injury on blood coagulation// J. Thromb Haemost. — 2003. — Vol. 15. — P. 754–759
36. Kerr, R. New insights into haemostasis in liver failure // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2003. — Vol. 14. — P. 43–S45.

37. Khalili, H. Assessment of liver function in clinical practice.// *Chronic Liver Failure*. — 2010. — Vol.11. — P. 47-76.
38. Kostner, R. Investigation of the abnormal low-density lipoproteins occurring in patients with obstructive jaundice.// *Biochem J*. — 1976. — Vol.16. — P. 401–407.
39. Krajnik, M. Understanding pruritus in systemic disease // *J. Pain Symptom. Manage.* — 2001. — Vol. 21. - P. 151-168.
40. Laggner, P. The lipid bilayer structure of the abnormal human plasma lipoprotein X. An X-ray small-angle-scattering study.// *Eur J Biochem*. — 1977. — Vol. 77. — P.165–71.
41. Lemire, J.M. Immunomodulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D3.// *J Cell Biochem*. — 1992. — Vol. 49. — P. 26-31.
42. Levy, E. Влияние недостаточности жирных кислот на метаболизм печеночных стеролов у крыс. *Гепатология*. — 1996. — Vol. 23. — P. 848-57
43. Limdi, J.K. Evaluation of abnormal liver function tests.// *Postgrad Med*. — 2003. — Vol.39. — P. 307-312.
44. Lonsdale-Eccles, A. Treatment of pruritus associated with systemic disorders in the elderly// *Drugs Aging*. – 2003. — Vol. 3. — P. 197-208.
45. Loomis, F. Skin-pigment regulation of vitamin D biosynthesis in man.// *Science*. — 1967. — Vol.13. — P. 157-501.
46. Lorenzen, P.C. Activities of alkaline phosphatase, γ -glutamyltransferase and lactoperoxidase in cow, sheep and goat's milk in relation to heat treatment.// *Small Ruminant Research* – 2010. — Vol.89. — P. 18-23.
47. Manzato, E. Formation of lipoprotein-X. Its relationship to bile compounds// *J Clin Invest*. — 1976. — Vol. 57. — P.1248-1260
48. Miller, J.P. Dyslipoproteinaemia of liver disease.// *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. — 1990. — Vol.16. – P. 807–832

49. Minich, Z. Bile diversion in rats leads to a decreased plasma concentration of linoleic acid which is not due to decreased net intestinal absorption of dietary linoleic acid.//*Biochim Biophys Acta*. — 1999. — Vol. 1438. — P.111-19
50. Neff, G. Preliminary observation with Dronabiol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease.//*Gastroenterol*. — 2002. — Vol. 97. — P. 2117-2119.
51. Nurbanu, G. Gamma-Glutamyl Transferase Levels in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*.— 2014. — Vol. 17. — P.162-167
52. Ozer, J. Schomaker S The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity.// *Toxicology*. — 2008. — Vol. 64. — P. 194-205.
53. Pernambuco, J.R. Activation of the fibrinolytic system in patients with fulminant liver failure // *Hepatology*. — 1993. — Vol. 18. — P. 1350–1356.
54. Phillips, M.J. Cholestasis. In *The liver. An Atlas and Text of Ultrastructural Pathology*.// New York Raven Press. — 1983. — Vol.1. — P. 101-158.
55. Porter, N. Fat absorption in bile fistula man. A morphological and biochemical study. // *Гастроэнтерология*. — 1971 — Vol. 60. — P. 1008-1019.
56. Rankin, S.A. Invited review: The application of alkaline phosphatase assays for the validation of milk product pasteurization.//*J dairy sci*. — 2010. — Vol. 12. – P. 5538-5551.
57. Seidel, D. A. Lipoprotein characterizing obstructive jaundice. I. Method for quantitative separation and identification of lipoproteins in jaundiced subjects. *J Clin Invest*. – 1969.— Vol.48. – P. 1211–23
58. Schirmacher, S. Pathophysiologie und Therapie von Pruritus bei cholestatischen Leberkrankheiten // *Z. Gastroenterol*. — 2003. — Vol. 41.—P. 259-262.

59. Soros, P. Lipoprotein-X in patients with cirrhosis: its relationship to cholestasis and hypercholesterolemia.// Hepatology. — 1998. —Vol. 34. — P. 1199–1205.
60. Wang, X. Bilirubin metabolism: applied physiology.//Current Paediatrics. —2006.—Vol. 16. — P. 70-74.
61. Werner, A. Fat malabsorption in essential fatty acid-deficient mice is not due to impaired bile formation.// Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. — 2002.— Vol. 283. — P.900-908
62. Wolf, P. L. Biochemical diagnosis of liver disease.//Indian J Clin Biochem. — 1999. — Vol.14. — P. 59-90.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Факультет
физико-математических
и естественных наук

Кафедра
«Общая биология и биохимия»

Направление подготовки
06.03.01 Биология
Профиль подготовки «Биохимия»

Утверждаю:
Зав. кафедрой
 Г.А. Карпова
« 01 » 11 2014 г.

Задание

По ВКР студента Авдеева Даниила Юрьевича

Тема работы: «Клинико-биохимическая характеристика нарушений
метаболизма при холестазе».

Утверждена приказом по Университету от « 31 » 10 2014 г. № 1096 а/о

Срок сдачи студентом законченной работы « 25 » мая 2014 г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН ВКР

№ п/п	Перечень подлежащих разработке вопросов:	Сроки выполнения этапов	Примечания
1	Собеседование с научным руководителем, обсуждение темы и структуры ВКР, формулировка цели, задач	ноябрь - декабрь 2017	Выполнено
2	Поиск научной, справочной литературы по теме ВКР, анализ современных научных достижений в области исследования по теме ВКР	декабрь 2017-январь 2018	Выполнено
3	Составление библиографического списка изученной литературы	ноябрь 2017-январь 2018	Выполнено
4	Поиск и изучение методов исследования в рамках ВКР	февраль - март 2018	Выполнено
5	Подготовка главы «Обзор литературы»	февраль - март 2018	Выполнено
6	Подготовка главы «Материалы и методы исследования»	февраль - март 2018	Выполнено
7	Определение основных биохимических маркеров нарушений метаболизма при холестазе	март - апрель 2018	Выполнено
8	Выявление наличия или отсутствия зависимости между основными биохимическими маркерами холестаза	март-апрель 2018	Выполнено
9	Обработка и анализ полученных результатов эксперимента. Собеседование с научным руководителем	февраль - май 2018	Выполнено
10	Подготовка главы «Результаты исследования и их обсуждение»	февраль - май 2018	Выполнено
11	Итоговое оформление ВКР	май - июнь 2018	Выполнено
12	Подготовка презентации на защиту ВКР, подготовка к защите ВКР	июнь 2018	Выполнено

Дата выдачи задания « 01 » 11 2017г.

Руководитель  Н.В. Безручко

Задание принял к исполнению 