

et al. // Breast Cancer Res. Treat. – 2013. – Vol. 140 (1). – P. 23–33.

29. GLOBOCAN 2012, la incidencia de cáncer y mortalidad en el mundo: IARC Base cáncer No. 10 [Internet] / J. Ferlay [et al.] // Lyon, Francia: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer: <http://globocan.iarc.fr>.

30. Groheux D., Giacchetti S., Delord M. et al. 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: comparison to conventional staging. J. Nucl. Med. 2013; 54 (1): 5–11.

31. Hortobagyi G.N., Ames F.C., Buzdar A.U. et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy // Cancer. – 1988. – N 62. – P.2507-2516.

32. Jana Hornova. Locally advanced breast cancer in elderly patients / Jana Hornova [et al.] // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2017 Jun; 161(2):217-222.

33. Kang S.Y. Breast Cancer Statistics in Korea in 2017: Data from a Breast Cancer Registry. // S.Y. Kang [et al.] J Breast Cancer. 2020 Apr; 23 (2):115–28.

34. Luftner, D. Advances in breast cancer – looking back over the year / D. Luftner et al // Geburtsh Frauenheilk. – 2012. – Vol. 72 (12). – P. 1117–1129.

35. Pankaj Kumar Garg. Current Definition of Locally Advanced Breast Cancer / Pankaj Kumar Garg [et al.] // Current Oncology, 2015, Vol. 22, No. 5. – 409;

36. Sinclair, S. Primary systemic chemotherapy for inflammatory breast cancer / S. Sinclair, S.M. Swain // Cancer. – 2010. – Vol. 116 (11). – P. 2821–2828.

37. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, December, 2020

38. Yamauchi, H. Inflammatory breast cancer: what we know and what we need to learn / H. Yamauchi et al. // Oncologist. – 2012. – Vol. 17 (7). – P. 891–899.

39. Wang L., Wang D., Fei X. et al. A Rim-Enhanced Mass with Central Cystic Changes on MR Imaging: How to Distinguish Breast Cancer from Inflammatory Breast Diseases? PLoS One. 2014; 9 (3): 90355.

40. World Health Organization. Estimated number of cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages.

ХУЛОСА

С.Р. Расулов, Ч.А. Обидов

САРАТОНИ ДИФФУЗИИ ҒАДУДИ ШИРӢ (ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВА КЛИНИКА)

Дар мақола таҳлили адабиёти муосир дар бораи этиология ва нишонаҳои клиникии саратони намуди диффузии ғадуди ширӣ оварда шудааст. Маълум карда шудааст, ки саратони намуди диффузии ғадуди ширӣ дар байни дигар намудҳои саратони ғадуди ширӣ анқариб 15-17%-ро ташкил медиҳад. Барои ин намуди саратони ғадуди ширӣ ғафшавии фарогири бофтаҳои ғадуд, вобаста ба инфильтрати омос, калоншавии ҳаҷми ғадуд, сурхии пӯст ва гипертермияи он, намудҳои баръалои симптоми “пӯсти лимӯ” бо фарогири пӯст, ғафшавии амиқи пистон ва чини ареола, дар бештар ҳолат иллати гирехҳои лимфавии зерӣ бағал хос мебошад.

Калимаҳои калидӣ: Омосҳои бадсифат, саратони диффузии ғадуди ширӣ, эпидемиология, клиника.

УДК 616.361-002

doi: 10.52888/0514-2515-2023-356-1-119-130

В.И. Решетняк, И.В. Маев

ДИСЛИПИДЕМИЯ И ЕЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ БИЛИАРНОМ ХОЛАНГИТЕ

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Решетняк Василий Иванович – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; Тел.: +74956096700; Email: vasiliy.reshetnyak@yandex.ru

Первичный билиарный холангит, ранее известный как первичный билиарный цирроз, является редким аутоиммунным заболеванием печени, которым страдают в основном женщины. Развивающееся нарушение

процессов желчевыделения и энтерогапатической циркуляции желчных кислот у пациентов с первичным билиарным холангитом уже на ранних стадиях заболевания приводит к недостаточному поступлению их в кишечник и попаданию желчных кислот в общий кровоток. Недостаточное поступление желчных кислот в двенадцатиперстную кишку способствует развитию мальабсорбции, энергетической недостаточности питания, потере веса, медленно прогрессирующему похуданию. Патологические механизмы развития потери веса и медленно прогрессирующего похудения связаны с ухудшением процессов эмульгирования жиров и уменьшением всасывания гидролизованных продуктов – жирных кислот и моноглицеридов, стеатореей у пациентов с первичным билиарным холангитом, а также с дисбиозом кишечной микрофлоры. Уже на ранних стадиях заболевания это приводит к ускоренному β -окислению жирных кислот, которое направлено на компенсацию развивающейся энергетической недостаточности питания. Попадание желчных кислот в общий кровоток при первичном билиарном холангите сопровождается дислипидемией. Механизм гиперлипидемии у пациентов с первичным билиарным холангитом отличается от такового при других состояниях, поскольку наряду с увеличением общего холестерина, отмечается повышение уровня липопротеинов высокой плотности и появление необычного липопротеина X (Lp-X). Появление последнего, скорее всего является защитной реакцией организма, направленной на инактивацию detergentного действия желчных кислот на мембранные структуры форменных элементов крови и эндотелиоцитов сосудов. Именно желчные кислоты, а не содержание общего холестерина, коррелирует с уровнем липопротеина X и определяет его образование. Сопутствующая гиперхолестеролемиа у пациентов с первичным билиарным холангитом также направлена на нейтрализацию detergentного действия желчных кислот, попавших в общий кровоток и, скорее всего, является компенсаторной реакцией организма. «Аномальная» гиперхолестеролемиа при первичном билиарном холангите может служить модельной системой для поиска и разработки новых способов лечения дислипидемий, так как протекает без увеличения частоты сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: первичный билиарный холангит (ПБХ), нарушение обмена пищевых липидов при ПБХ, гиперхолестеролемиа, механизм развития дислипидемии при ПБХ

V.I. Reshetnyak, I.V. Maev

DYSLIPIDEMIA AND ITS FEATURES IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS

Moscow State University of Medicine and Dentistry A.I. Evdokimova, Moscow, Russia

Reshetnyak Vasily Ivanovich - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov; Tel: +74956096700; Email: vasily.reshetnyak@yandex.ru

Primary biliary cholangitis, previously known as primary biliary cirrhosis, is a rare autoimmune liver disease that mostly affects women. Disorder of biliary excretion and enterohepatic circulation of bile acids in patients with primary biliary cholangitis in the early stages of the disease leads to their insufficient flow into the intestine and ingestion of bile acids into the general bloodstream. Insufficient intake of bile acids into the duodenum contributes to malabsorption, energetic malnutrition, and a slowly progressing weight loss. Pathophysiological mechanisms of the development of weight loss are related to impaired emulsification of fats and decreased absorption of hydrolyzed products - fatty acids and monoglycerides, steatorrhea in patients with primary biliary cholangitis as well as to dysbiosis of intestinal microflora. Already in the early stages of the disease, this leads to accelerated β -oxidation of fatty acids, which is aimed at compensating for the developing nutritional energy deficiency. Entry of bile acids into the general bloodstream in primary biliary cholangitis is accompanied by dyslipidemia. The mechanism of hyperlipidemia in patients with primary biliary cholangitis differs from that in other conditions because along with the increase in total cholesterol, there is an increase in high-density lipoproteins and the appearance of unusual lipoprotein X (Lp-X). The appearance of the latter is most likely a protective reaction of the body aimed at the inactivation of bile acids detergent action on membrane structures of blood-forming elements and vascular endotheliocytes. Exactly bile acids, but not the content of total cholesterol, correlates with the level of lipoprotein X and determine its formation. Concomitant hypercholesterolemia in patients with primary biliary cholangitis is also aimed at neutralizing the detergent action of bile acids that entered the general bloodstream and is most likely a compensatory reaction of the body. "Abnormal" hypercholesterolemia in primary biliary cholangitis can serve as a model system to search for and develop new ways of dyslipidemia treatment, as it proceeds without increasing the frequency of cardiovascular events.

Keywords: primary biliary cholangitis (PBC), disorders of dietary lipid metabolism in PBC, hypercholesterolemia, mechanism of dyslipidemia in PBC.

Первичный билиарный холангит (ПБХ), ранее известный как первичный билиарный цирроз, представляет собой хроническое прогрессирующее холестатическое гранулематозное и деструктивное воспалительное поражение внутридольковых и септальных мелких желчных протоков, которое, вызвано аутоиммунным механизмом и сопровождается наличием в сыворотке крови антимитохондриальных антител (АМА) и тенденцией к прогрессированию в цирроз печени [12, 31, 36]. Дефицит аутоиммунной толерантности является иницирующим критическим фактором начала заболевания и постепенного развития внутрипеченочного холестаза [34]. Внутрипеченочный холестаз при ПБХ – это многофакторный процесс, который связан с повреждением субклеточных структур в эпителиоцитах внутрипеченочных желчных протоков и изменением метаболизма желчных кислот за счет нарушения процессов желчевыделения и их энтерогапатической циркуляции. Развивающийся внутрипеченочный холестаз приводит к недостаточному поступлению желчных кислот в двенадцатиперстную кишку, и, с другой стороны, к повышенному накоплению желчных кислот в гепатоцитах и плазме крови. Именно эти изменения в процессах желчеобразования и желчевыделения у пациентов с ПБХ следует рассматривать в качестве первопричины в нарушении липидного обмена при ПБХ. Нарушения в метаболизме и транспортировке липидов при этом происходят, как в отношении липидов, поступающих в организм человека с пищей, так и в отношении липидов и их транспортных систем, синтезируемых в организме.

Механизм нарушения обмена пищевых липидов при ПБХ. Недостаточное поступление желчных кислот в просвет кишечника у пациентов с ПБХ приводит к снижению скорости процессов гидролиза жиров и недостаточному всасыванию в тонком кишечнике жиров и жирорастворимых витаминов (А, D, E, К). Это способствует развитию и прогрессированию недостаточности питания за счет стеатореи (потеря жира с фекалиями более 7 граммов в сутки) и постепенному развитию витаминно-минеральной недостаточности [30–32, 37]. Тяжесть стеатореи коррелирует со снижением продукции и концентрации желчных кислот в просвете кишечника ($r=0,82$; $P<0,0001$), уровнем повышения сывороточного билирубина ($r=0,88$; $P<0,001$) и поздними гистологическими стадиями ПБХ ($P < 0,005$) [18]. Механизм развития стеатореи [37] связан с недостаточным эмульгировани-

ем жиров в результате сниженного поступления желчных кислот в просвет кишечника. При этом процессы гидролиза жиров панкреатическими липазами не нарушены. Результаты, полученные Ros и соавт., указывают на то, что функция поджелудочной железы, как правило, сохранена и не является причиной развития стеатореи при ПБХ [33]. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови пациентов с ПБХ не коррелирует с тяжестью стеатореи, а активность амилазы поджелудочной железы находится в пределах нормы [23, 33]. Эмульгирование жиров необходимо для увеличения площади соприкосновения субстрата с ферментами липазами. Уменьшение процессов эмульгирования жиров приводит к снижению скорости их гидролиза, что приводит к неполному их перевариванию в процессе продвижения по кишечнику и способствует постепенному развитию стеатореи.

Кроме эмульгирования жиров, желчные кислоты в кишечнике участвуют в абсорбции гидролизованных жиров и жирорастворимых витаминов. Жирные кислоты и моноглицериды, образующиеся из нейтральных жиров и фосфолипидов с участием желчных кислот и под воздействием липаз, а также жирорастворимые витамины в верхних отделах тонкой кишки подвергаются абсорбции энтероцитами в виде эмульсии липоидно-желчных комплексов (рис. 1). Желчные кислоты, являясь сильными детергентами, образуют с жирными кислотами и моноглицеридами мицеллярные или ламеллярные структуры для абсорбции энтероцитами [30–32].

Внутри энтероцитов комплексы распадаются и жирные кислоты, моноглицериды, жирорастворимые витамины остаются в энтероцитах. Жирные кислоты используются клеткой в качестве строительного, энергетического материала или включаются далее в хиломикроны, а желчные кислоты снова выходят в просвет кишечника и принимают участие в эмульгировании жиров и в образовании новых липоидно-желчных комплексов для доставки жирных кислот, моноглицеридов и жирорастворимых витаминов в энтероциты. За время продвижения по тонкой кишке желчные кислоты способны 4–6 раз участвовать в процессах доставки жирных кислот и моноглицеридов внутрь энтероцитов [30]. Таким образом, недостаточное поступление желчных кислот в кишечник при ПБХ нарушает процессы абсорбции жиров и жирорастворимых витаминов.

Дефицит желчных кислот в кишечнике не только ухудшает эмульгирование жиров и умень-

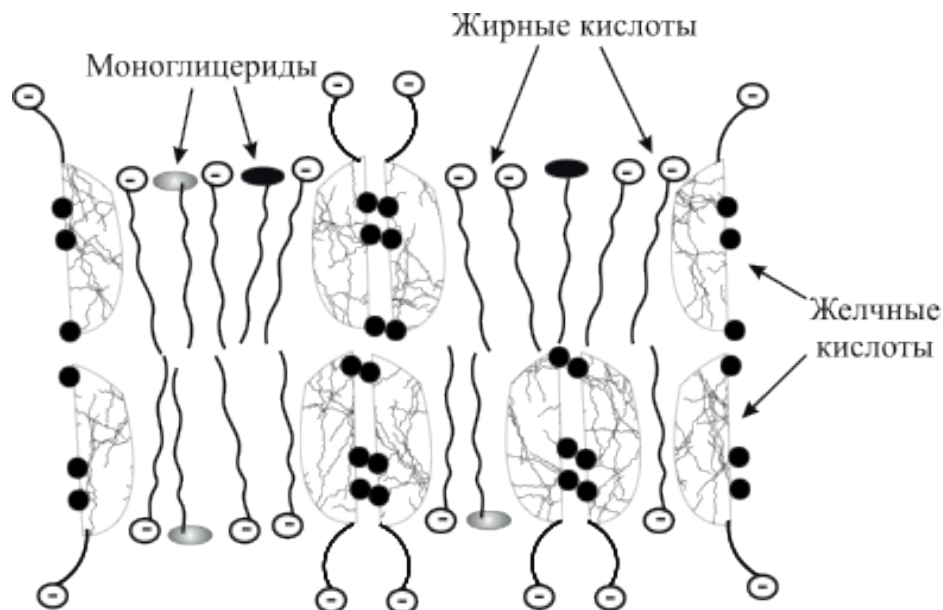


Рисунок 1. Схематическое изображение состава липоидно-желчных комплексов, образующихся в тонкой кишке

шает всасывание гидролизированных продуктов – жирных кислот и моноглицеридов у пациентов с ПБХ, но и приводит к дисбиозу микробиома кишечника [2, 23, 33]. DiBaise и соавт. предполагают, что дисбиоз также играет значимую роль в развитии стеатореи у пациентов с ПБХ и что у этих больных следует обязательно проводить оценку избыточного роста бактерий [8].

Так как недостаточное поступление желчных кислот в кишечник является одним из первых признаков, то уже на ранних стадиях заболевания в кале пациентов с ПБХ можно обнаружить примеси не полностью переваренных жиров – один из признаков стеатореи. По мере прогрессирования заболевания и развития стеатореи у большинства больных стул приобретает кашицеобразную консистенцию, вплоть до диареи различной степени выраженности. Наряду с этим у отдельных пациентов с ПБХ наблюдаются запоры. Последние можно объяснить невыраженной (легкая степень) стеатореей, определенным изменением микробиома кишечника и недостаточным влиянием малого количества желчных кислот на моторику кишечника [2, 39].

Постепенно и незаметно прогрессирующая стеаторея приводит к развитию недостаточности питания и медленно прогрессирующего похудения у пациентов с ПБХ, что достаточно длительное время проявляется лишь общей слабостью и/или снижением работоспособности [32]. Даже незначительный дефицит нутриентов, сопровождается постепенно нарастающим гликогенолизом и сниже-

нием гликогеногенеза, что приводит к включению механизмов компенсации. Последние призваны защитить жизненно важные органы, нуждающиеся в повышенном потреблении энергии (мозг, сердечная мышца, эритроциты и др.), от дефицита энергии путем перераспределения пластических и энергетических ресурсов [1]. Это приводит к мобилизации энергоресурсов жировой ткани и потреблению в качестве энергетического материала жирных кислот. Последние становятся важными субстратами для выработки энергии. За счет ускорения процессов β -окисления жирных кислот наблюдается прогрессирующее уменьшение запасов жира в организме пациентов с ПБХ [32].

Гиперхолестеролемия и ксантелазмы при ПБХ. Недостаточное поступление желчных кислот в кишечник при ПБХ ухудшает солюбилизацию пищевого холестерина и образование мицелл, что приводит к снижению его всасывания из кишечника. Через систему обратной связи стимулируется внутрипеченочный синтез холестерина и снижается захват печенью липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) через их рецепторы [13]. Повышенный синтез холестерина в печени приводит к увеличению его уровня в крови.

В связи с развивающимся и нарастающим холестазом происходит одновременное накопление желчных кислот в гепатоцитах и повышение их уровня в плазме крови. Попавшие в общий кровоток желчные кислоты у пациентов с ПБХ требуют нейтрализации их детергентного действия на мембранные структуры форменных элементов

крови и эндотелиоцитов сосудистой стенки. Это сопровождается нарушением липидного обмена у пациентов с ПБХ. Возникающая при этом дислипидемия связана прежде всего с изменением синтеза и транспорта холестерина и фосфолипидов. Повышение уровня желчных кислот в плазме крови у пациентов с ПБХ через систему обратной связи приводит к повышенной экспрессии фактора роста фибробластов 19 (FGF19), который активирует печеночный мембранный рецептор FGFR4, подавляя синтез желчных кислот, что способствует развитию гиперхолестеролемии [4, 40].

Длительное повышенное содержание холестерина в плазме крови пациентов с ПБХ, в результате увеличения его синтеза в печени, может приводить к образованию ксантом и ксантелазм. Ксантелазмы представляют собой разнообразной формы, одиночные или множественные, плоские слегка приподнятые над кожей образования бледно-желтого цвета (рис. 2).



Рисунок 2. Ксантелазмы на веках обеих глаз у пациентки с ПБХ.

Ксантелазмы появляются у пациентов с ПБХ на коже верхних и нижних век, в складках ладоней и под молочными железами. Наряду с этим в области суставов, сухожилий и в точках, подвергающихся частому длительному давлению (в области локтевого и коленного суставов, ягодиц) могут выявляться ксантомы.

Существует взаимосвязь между развитием кожных ксантелазм и повышением уровня общего холестерина в сыворотке крови. По данным Kunkel HG & Ahrens EH, ксантелазмы на коже появляются при концентрации холестерина в крови более чем 450 мг/дл [17]. При этом повышенный уровень холестерина в плазме крови должен сохраняться не менее 3 месяцев. Ксантелазмы могут исчезать при нормализации уровня холестерина, а также

на поздней стадии заболевания вследствие прогрессирования гепатоцеллюлярного повреждения и нарушения синтеза холестерина. Диеты с низким содержанием жира для уменьшения ксантелазм признаны неудачными и даже вредными [20].

У пациентов с ПБХ уже на ранних стадиях заболевания при биохимическом исследовании сыворотки крови отмечается дислипидемия, проявляющаяся повышенным содержанием общего холестерина (ОХ), фосфолипидов (ФЛ), жирных кислот, холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой (ХС ЛПВП) плотности [11], а также появлением в плазме крови липопротеина X (Lp-X) [40]. При этом уровень триглицеридов у пациентов с ПБХ практически не изменяется или повышен незначительно. Считается, что незначительное повышение нейтральных липидов при ПБХ может быть связано со снижением уровня активности липопротеинлипазы (ЛПЛ). ЛПЛ расщепляет триглицериды, содержащиеся в самых крупных по размеру и богатых липидами липопротеинов плазмы крови — хиломикронах (ХМ) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Механизм развития дислипидемии при ПБХ. Для понимания механизмов нарушения липидного обмена при ПБХ, важно обсудить физико-химические свойства основных липидов и их транспорт в организме человека.

Как известно, триглицериды, фосфолипиды, холестерин, жирные кислоты в водной среде, каковой является кровь и желчь, не могут существовать в мономерной форме. Поэтому в крови и желчи транспортировка липидов, осуществляется за счет образования специальных мицеллярно-лямеллярных структур, липопротеинов. Так как молекулы триглицеридов и холестерина являются самыми гидрофобными из всех перечисленных липидов, то они сами не могут образовывать мицеллярно-лямеллярные структуры. В то время как фосфолипиды, являясь амфифильными соединениями (содержат в своей молекуле гидрофильную и гидрофобную части), легко образуют мицеллярные и/или ламеллярные (моно-, бислойные) структуры, каковыми в крови являются различные классы липопротеинов. Известно, что липопротеины крови – это моноламеллярные фосфолипидные частицы [7]. Последние могут солубилизировать (захватывать) на себя неэтерифицированный (свободный) холестерин (большая стероидная структура с маленькой заряженной гидроксильной группой) и встраивать его в фосфолипидную частицу между молекулами фосфолипидов. В этом плане, фос-

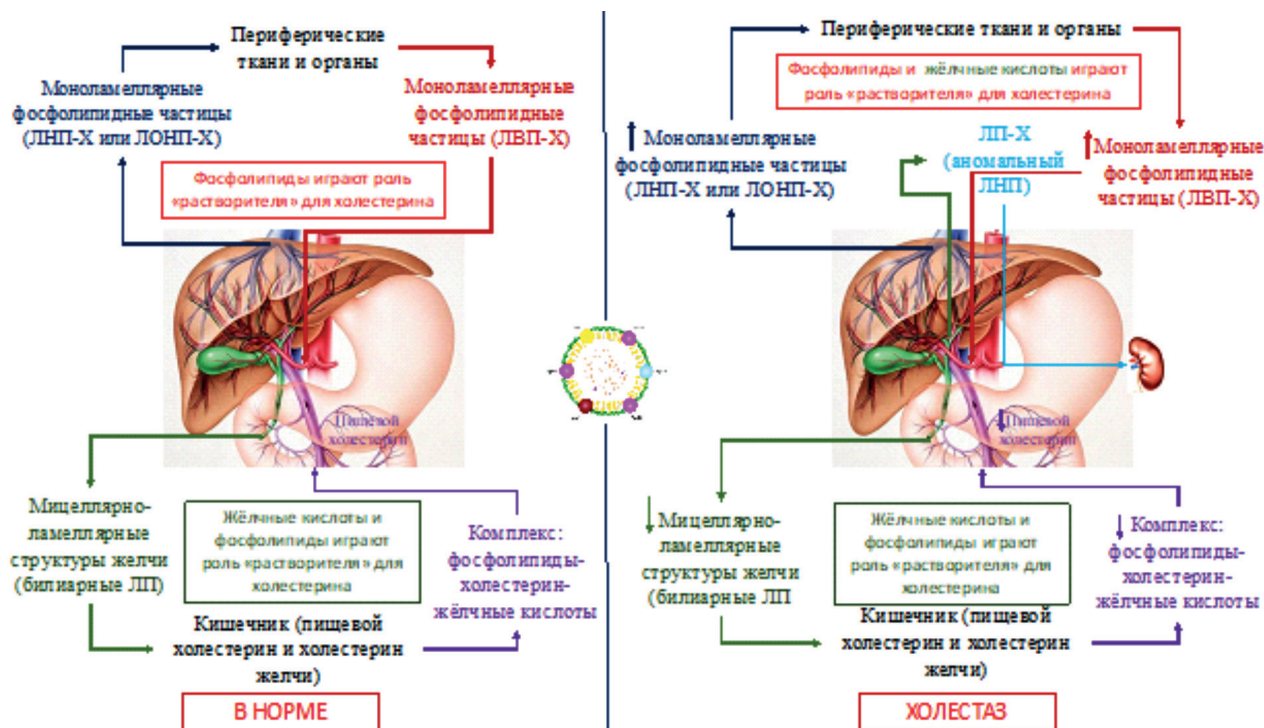


Рисунок 3. Схематическое изображение транспорта холестерина в организме человека в норме (левая часть рисунка) и при холестазе (правая часть рисунка). Примечание: ЛП - липопротеин(ы); ЛНП-Х — холестерин липопротеинов низкой плотности; ЛОНП-Х— холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ЛВП-Х— холестерин липопротеинов высокой плотности; ЛП-Х—липопротеин X.

фолипиды липопротеиновых частиц можно рассматривать как «растворитель» для свободного холестерина (рис. 3). Соотношение холестерин/фосфолипиды в составе липопротеинов плазмы крови наряду с молекулярным весом липопротеинов (ЛПВП, ЛПНП или ЛПОНП) предопределяет степень растворимости холестерина. Этерифицированный (связанный с жирными кислотами) холестерин и триглицериды, являясь полностью гидрофобными молекулами располагаются внутри (в сердцевине) фосфолипидной монослойной частицы, и таким образом транспортируются в плазме крови.

В желчи, кроме холестерина и фосфолипидов (преимущественно фосфатидилхолинов, лецитинов), присутствуют желчные кислоты – конечный продукт катаболизма холестерина. Последние, как и фосфолипиды, являются амфифильными соединениями и тоже могут образовывать мицеллярно-ламеллярные структуры в водной среде и служить «растворителем» для холестерина. В результате в жёлчи фосфолипиды и желчные кислоты формируют мицеллярно-ламеллярные структуры, солюбилизирующие на себя холестерин. Степень растворимости холестерина в желчи определяется соотношением холестерин/фосфолипиды/желчные

кислоты. Присутствие в этих частицах желчных кислот, кроме фосфолипидов, приводит к образованию бислойных/многослойных фосфолипидных частиц [19, 24], которые в нативной желчи представляют желчные липопротеины (желчный ЛП) [24]. Общая концентрация желчных кислот в выделенных желчных ЛП составляет от 1% до 3% по весу [24]. Альбумин в желчных ЛП выполняет функцию апопротеина [24]. Таким образом желчные ЛП отличаются от липопротеинов плазмы крови по структурной организации: первые – это бислойные фосфолипидные частицы, вторые – монослойные, что определяется прежде всего наличием в желчи и отсутствием в плазме крови жёлчных кислот, а также низкой концентрацией альбумина в желчи [19, 24]. Выведение холестерина и желчных кислот с желчью играет важную роль в гомеостазе холестерина у человека. В норме у здоровых людей, как желчные липопротеины, так и липопротеины плазмы «не пересекаются» и выполняют важную функцию – транспорт липидов, и прежде всего холестерина, в плазме крови и в жёлчи (рис. 3). Важно подчеркнуть, что при этом «растворителем» для холестерина в ЛП крови служат фосфолипиды, а в ЛП жёлчи – фосфолипиды и

жёлчные кислоты, что определяет моно- и бислойную структуру первых и вторых соответственно.

Гомеостаз холестерина включает его перемещение между периферическими тканями и печенью. Поддержание постоянства уровня холестерина в плазме крови здорового человека зависит от его поступления, транспортировки и выведения из общего кровотока. Содержание холестерина в плазме крови пополняется за счет всасывания в кишечнике пищевого и желчного холестерина, синтеза эндогенного холестерина, который синтезируется главным образом в печени, и секреции в кровоток частиц ЛПОНП и ЛПНП, содержащих холестерин [7]. Снижение уровня холестерина в плазме крови достигается за счет поглощения ХС ЛПНП и ХС ЛПВП печенью, выведения холестерина с желчью и его катаболизма в печени с образованием первичных (холевая, хенодесоксихолевая) желчных кислот [26]. Небольшое количество холестерина теряется вместе с эпителиальными клетками кожи, кишечника, которые естественным образом отслаиваются с поверхности кожи и слизистых оболочек [5]. Печень является центральным органом, который регулирует биосинтез холестерина *de novo*, выведение холестерина в желчь (непосредственно или после превращения в желчные кислоты), секрецию холестерина в кровь в виде ЛПОНП и ЛПНП, модуляцию опосредованного рецепторами клеточного поглощения холестерина, образование сложных эфиров холестерина, которые являются более гидрофобными, чем сам холестерин, и хранение холестерина.

Количественные изменения желчных кислот, как одного из «растворителей» холестерина, в кишечнике и плазме крови у пациентов с ПБХ меняют условия для транспорта и выведения холестерина из организма.

Исходя из физико-химических свойств жёлчных кислот, нейтрализовать попавшие в общий кровоток в результате холестаза желчные кислоты у пациентов с ПБХ, можно путём формирования мицеллярно-ламеллярных структур с фосфолипидами и холестерином, подобно ЛП, которые образуются в желчи. В результате в плазме крови пациентов с ПБХ, уже на ранних стадиях заболевания, повышается содержание фосфолипидов, общего холестерина, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и определяется аномальный липопротеин X (Lp-X). Повышение уровня ХС ЛПВП у пациентов с ПБХ, отчасти зависит от аполипопротеина A1 (АроА-1) [28]. АроА-1 основной белковый компонент ЛПВП, содержит два основных класса липопротеинов, со-

держащих аполипопротеин A1: LpA1 и LpA1:A2 [38]. У пациентов с ПБХ LpA1 обнаруживается в больших концентрациях, чем LpA1:A2 по сравнению с контрольной группой [38]. На поздней, терминальной стадии ПБХ у пациентов с наличием Lp-X можно отметить уменьшение концентрации ХС ЛПВП, за счет значительного снижения белково-синтетической функции гепатоцитов.

Липопротеин-X, считают аномальным липопротеином низкой плотности, который присутствует у пациентов с внутри- или внепеченочным холестазом [3, 25]. Lp-X содержит желчные кислоты, альбумин, высокую долю неэтерифицированного (свободного) холестерина и фосфолипидов [19]. К сожалению, информации о составе желчных кислот в Lp-X крайне мало. По данным Narayanan S. литохолевая кислота, является основным представителем желчных кислот в Lp-X [25,29]. В отличие от обычных липопротеинов крови, которые имеют один слой фосфолипидов, который окружает гидрофобное ядро из эфиров холестерина и триглицеридов, Lp-X имеет везикулярную структуру [19].

Согласно электронномикроскопическим исследований Lp-X представляет собой ламеллярную бислойную или даже многослойную фосфолипидную частицу диаметром от 30 до 70 нм, обладающую агрегирующими свойствами [10,19]. Частица Lp-X характеризуется высоким содержанием фосфолипидов (66 мас.%), в основном фосфатидилхолина и свободного, неэтерифицированного холестерина (22%), а также низким содержанием белков (6%), сложных эфиров холестерина (3%) и триглицеридов (3%) [35]. Альбумин является основным белковым компонентом, который находится внутри сердцевины Lp-X [35].

Lp-X также содержит относительно небольшие количества обменных аполипопротеинов, таких как ароА-1, аро-Е и аро-С, предположительно связанных с его фосфолипидной поверхностью, но Lp-X не содержит аро-В. [19]. Апо-В содержится в ЛПНП и является лигандом для рецепторов ЛПНП [3]. Из-за отсутствия Апо-В в структуре Lp-X, эта частица не может взаимодействовать с рецепторами ЛПНП несмотря на его схожесть с ЛПНП, и, в связи с этим, не подвергается печеночному клиренсу, опосредованному рецепторами ЛПНП [26]. При этом описано активное выведение Lp-X из плазмы через почки [3]. Вероятнее всего, отсутствие Апо-В в структуре Lp-X направлено на выведение избыточного количества желчных кислот и холестерина из общего кровотока пациентов с ПБХ минуя печень, неспособную в

полной мере осуществлять желчевыделительную функцию [3]. АпоА-1 является активатором лецитин-холестерол-ацилтрансферазы (ЛХАТ). При ПБХ может отмечаться снижение активности этого фермента [27]. Наличие незначительного количества этерифицированного холестерина в Lp-X частице индуцируется присутствием в её составе небольшого количества АпоА-1 [28]. Показано, что концентрация Lp-X в плазме определяется степенью холестаза и дефицитом ЛХАТ [3]. Выявление дефицита ЛХАТ у пациентов с ПБХ требует проведения дифференциальной диагностики с первичным дефицитом ЛХАТ. При первичном дефиците ЛХАТ, врожденном дефекте, наличие Lp-X сопровождается **низкой концентрацией ХС ЛПВП**, анемией, помутнением роговицы и нарушениями функции почек [29].

Содержание сывороточного ХС при ПБХ увеличивается из-за присутствия Lp-X, который имеет плотность аналогичную плотности ЛПНП. Это делает ХС Lp-X неотличимым от ХС ЛПНП при его количественном определении. Из-за этого сходства в плотности, Lp-X часто ответственен за ложное повышение уровня ХС ЛПНП. Поэтому повышение ХС ЛПНП у пациентов с ПБХ требует осторожной интерпретации и при необходимости, проведения исследования на определение Lp-X [19].

Патогенез появления Lp-X при холестазе полностью не выяснен, также как и не определено место его образования. Высказывается предположение о регургитации желчи в плазменный компартмент, как следствие холестаза. В результате желчные ЛП, попадая в плазму крови, не содержащую желчные кислоты и содержащую большую, чем в желчи концентрацию альбумина, перестраиваются с образованием частиц Lp-X с везикулярной структурой [19]. Именно поэтому соотношение альбумин/желчные кислоты в плазме крови важно для формирования и поддержания структурной организации Lp-X [24]. При этом у пациентов с ПБХ концентрация фосфолипидов (ФЛ) и неэтерифицированного холестерина, определяемая в липопротеиновых комплексах печеночной порции желчи аналогична содержанию ФЛ и свободного ХС в Lp-X [24]. Однако при этом, во вновь образовавшихся Lp-X увеличивается количество альбумина и происходит «разбавление» в них концентрации желчных кислот, со снижением их количества до $<0,01\%$, по сравнению с их количеством ($\sim 1\%-3\%$) в желчных ЛП [15]. Вероятно, происходит перераспределение жёлчных кислот

между желчными и сывороточными липопротеинами. В работе Heimerl S. et al. сообщается об идентичном до $<0,01\%$ содержании желчных кислот в ЛПНП у пациентов с холестазом и наличием Lp-X [15]. В то время как у этих же пациентов в ЛПВП желчные кислоты не обнаруживаются [15].

Подтверждением гипотезы об образовании Lp-X в результате регургитации желчи в кровь, служат данные, полученные Manzato et al., которые показали, что липопротеин желчи может быть преобразован в «Lp-X-подобный» материал *in vitro* путем добавления альбумина или сыворотки к нативной желчи [24]. «Lp-X-подобный» материал, образованный *in vitro*, имеет физико-химические и химические характеристики, аналогичные или идентичные Lp-X, выделенному из сыворотки. И наоборот, инкубация *in vitro* Lp-X с желчными кислотами, может преобразовывать их в частицы, подобные желчному ЛП [24]. В связи с этим считается, что Lp-X представляет собой комбинацию желчного липопротеина и альбумина. [6].

Возможен и другой механизм образования Lp-X. По-видимому, жёлчные кислоты при ПБХ могут попадать в общий кровоток не только с желчными липопротеинами. Но их поступление и наличие в крови обязательно будет инициировать образование комплексов с фосфолипидами и холестерином за счет мощных детергентных свойств жёлчных кислот. Образование таких комплексов требует дополнительного синтеза как фосфолипидов, так и свободного (неэтерифицированного) холестерина. Для синтеза фосфолипидов необходимы жирные кислоты и ортофосфат. Данные Heimerl S. et al. свидетельствуют об увеличении синтеза жирных кислот и фосфолипидов в печени при холестазе [15]. Отмечено значительное увеличение уровня ФЛ в холестатической плазме по сравнению с контролем ($6036 \pm 1917 \mu\text{M}$ против $1902 \pm 492 \mu\text{M}$) [15], а также повышенный уровень пальмитиновой и олеиновой жирных кислот. Эти жирные кислоты являются основными компонентами фосфатидилхолинов желчи (рис. 4).

Фосфолипиды и неэтерифицированный холестерин в достаточном количестве содержатся в липопротеинах низкой плотности, которые синтезируются в печени и являются основными структурами, транспортирующими холестерин из печени к периферическим тканям. Это позволяет желчным кислотам, попавшим в общий кровоток в результате холестаза, инициировать сольюбилизацию фосфолипидов и холестерина из ЛПНП с образованием мицеллярно-лямеллярных комплексов

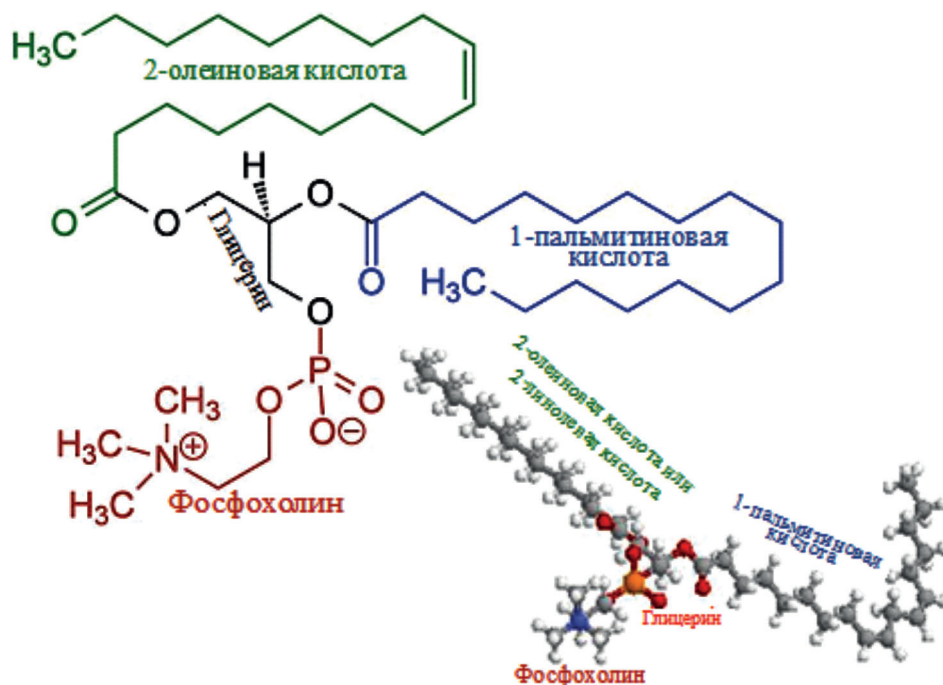


Рисунок 4. Химическая структура фосфатидилхолина, содержащего пальмитиновую и олеиновую жирные кислоты

и вовлечением в этот процесс альбумина плазмы. Этот механизм может быть ответственным за повышенный синтез ЛПНП в печени и увеличение их содержания в плазме крови у пациентов с ПБХ. Данные Heimerl S. et al. свидетельствуют о том, что липидный состав ЛПНП и ЛПВП в образцах плазмы крови от пациентов с синдромом холестаза очень похож на липидный состав Lp-X с заметным увеличением мононенасыщенных молекул фосфатидилхолина (ФХ 32:1, ФХ 34:1), фосфатидилэтаноламина (ФЭ 32:1, ФЭ 34:1), свободного холестерина, при одновременном снижении уровня этерифицированного холестерина по сравнению с контролем [15]. Эти данные указывают на то, что образование Lp-X происходит не только в результате регургитации желчи, но и в связи с увеличением поступления ФЛ и холестерина, синтезируемых в печени в ответ на попадание желчных кислот в общий кровоток [15]. Авторы показали, что повышенный синтез жирных кислот и ФЛ в печени играет важную роль в образовании Lp-X при холестазе и, что их поступление в общий кровоток вероятнее всего происходит в везикулярной форме, и возможно совместно со свободным ХС [15]. Наверное, именно поэтому Lp-X не ингибирует синтез холестерина *de novo* в печени *in vitro* и *in vivo* [9].

Особенности нарушения липидного обмена при ПБХ. Содержание в плазме крови пациентов с ПБХ пальмитиновой и олеиновой кислот, а также

фосфолипидов и холестерина повышается уже на ранних стадиях заболевания [21, 31]. Выявляемое повышение общего ХС у пациентов с ПБХ, прежде всего пытаются рассматривать с точки зрения его влияния на развитие атеросклероза и патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у этих больных [38]. Однако, повышение уровня холестерина у пациентов с ПБХ также, как увеличение содержания фосфолипидов, направлено на нейтрализацию детергентного действия желчных кислот, попавших в общий кровоток по мере нарастания холестаза. В этом плане дислипидемия при ПБХ является «аномальной», и представляет собой компенсаторный ответ организма на появление избыточного количества желчных кислот в общем кровотоке. И поэтому у пациентов с ПБХ несмотря на увеличение общего холестерина в плазме крови выявляется низкая степень стеатоза печени, повышенный уровень липопротеинов высокой плотности, появление в плазме крови аномального липопротеина X и низкий риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых событий [11, 40]. У пациентов, страдающих первичным билиарным холангитом у которых Lp-X присутствует в высокой концентрации, частота сердечно-сосудистых событий не увеличивается [3, 38]. В этом плане ПБХ может служить модельной системой для проработки нового направления в поиске и разработке препаратов для лечения дислипидемий.

Исследования Zhang Y. et al. показывают, что у пациентов с ПБХ самая низкая степень стеатоза печени не только среди пациентов с хроническими заболеваниями печени, но и ниже, чем у здоровых людей [40]. Механизм низкой степени сопутствующего стеатоза печени многофакторный. Недостаточное поступление желчных кислот в кишечник, приводящее к ухудшению всасывания жиров, стеатореи и дисбиозу кишечной микрофлоры у пациентов с ПБХ, могут привести к снижению отложения жира в печени [31, 32]. Кроме того, повышенная экспрессия фактора роста фибробластов 19 индуцирует снижение митохондриальной ацетилкоэнзим-А-карбоксилазы-2 (AAC2), что способствует окислению свободных жирных кислот и одновременно ингибирует синтез жирных кислот, что снижает накопление жира в печени и уровни триглицеридов в плазме [22].

Наличие Lp-X при заболеваниях печени имеет важное клиническое значение, поскольку его обнаружение считается наиболее чувствительным и специфичным биохимическим маркером холестаза [3]. Положительный тест на Lp-X показывает более чем 95% соответствие с гистологическими методами, используемыми для подтверждения синдрома холестаза [16]. Однако в связи со сложностью методики определения Lp-X и высокой информативностью биохимических маркеров – определение щелочной фосфатазы и $\square$ -глутамилтрансферазы, тест на определение Lp-X для диагностики состояния холестаза используется редко.

Заключение. Развивающееся нарушение процессов желчевыделения и энтерогепатической циркуляции желчных кислот у пациентов с ПБХ уже на ранних стадиях заболевания, приводит к недостаточному поступлению их в кишечник и попаданию желчных кислот в общий кровоток, что сопровождается дислипидемией, проявляющейся повышенным содержанием общего холестерина, фосфолипидов, жирных кислот, липопротеинов низкой и высокой плотности. Механизм гиперлипидемии при холестатических расстройствах, в том числе и у пациентов с ПБХ, отличается от такового при других состояниях, поскольку наряду с увеличением общего холестерина, отмечается повышение уровня ХС ЛПВП и появление необычного липопротеина X. Липопротеин X также, как и другие липопротеины плазмы крови, следует рассматривать как транспортные липидные структуры в общем кровотоке, появляющиеся в ответ на поступление желчных кислот в плазму крови, в результате холестаза. Образование Lp-X, скорее

всего является защитной реакцией организма, направленной на инактивацию детергентного действия желчных кислот на мембранные структуры форменных элементов крови и эндотелиоцитов сосудов. Именно желчные кислоты, а не содержание общего холестерина, коррелирует с уровнем Lp-X и определяет его образование. Сопутствующая гиперхолестеролемиа у пациентов с ПБХ протекает без увеличения частоты атеросклероза и сердечно-сосудистых событий, так как избыточное содержание холестерина при холестатических состояниях направлено на нейтрализацию детергентного действия желчных кислот, попавших в общий кровоток и, скорее всего, является компенсаторной реакцией организма. «Аномальная» гиперхолестеролемиа при ПБХ может служить модельной системой для поиска и разработки новых способов лечения дислипидемий.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2-40 см. REFERENCES)

1. Недостаточность питания: от патогенеза к современному методу диагностики и лечения / О.И. Костюкевич, С.В. Свиридов, А.К. Рылова [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, №12-2. – С. 216-225.

REFERENCES

1. Kostyukevich O.I. Nedostatocnost pitaniya: ot patogeneza k sovremennym metodam diagnostiki i lecheniya [Malnutrition: from pathogenesis to modern methods of diagnosis and treatment]. *Terapevticheskiy arkhiv - Therapeutic Archives*, 2017, Vol. 89, No. 12-2, pp. 216-225
2. Ahmed M. Functional, Diagnostic and Therapeutic Aspects of Bile. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 2022, Vol. 15, pp. 105-120.
3. Ashorobi D., Liao H. *Lipoprotein X Induced Hyperlipidemia*. StatPearls Publ., 2022. PMID: 34283509
4. Chiang J.Y.L., Ferrell J.M. Up to date on cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) in bile acid synthesis. *Liver Research*, 2020, Vol. 4 (2), pp. 47-63.
5. Cohen DE. Of TICE in Men. *Cell Metabolism*, 2016, Vol. 24 (6), pp. 773-774.
6. Crook M.A. Lipoprotein X: clinical implications. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2013, Vol. 50, No. 2, pp. 93-94.
7. Deng S. HDL Structure. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2022, Vol. 1377, pp. 1-11.
8. DiBaise J.K., Paustian F.F. Steatorrhea and weight loss in a 72-year-old man: primary biliary cirrhosis? Celiac disease? Bacterial overgrowth? What else? *American Journal of Gastroenterology*, 1998, Vol. 93, pp. 2226-2230.

9. Edwards C.M., Otal M.P., Stacpoole P.W. Lipoprotein-X fails to inhibit hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase in HepG2 cells. *Metabolism*, 1993, Vol. 42 (7), pp. 807-13.
10. Fellin R., Manzato E. Lipoprotein-X fifty years after its original discovery. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2019, Vol. 29 (1), pp. 4-8.
11. Galoisian A. Clinical Updates in Primary Biliary Cholangitis: Trends, Epidemiology, Diagnostics, and New Therapeutic Approaches. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2020, Vol. 8(1), pp. 49-60.
12. Gerussi A. The Role of Epigenetics in Primary Biliary Cholangitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, Vol. 23 (9), pp. 4873.
13. Gylling H. Metabolism of cholesterol and low- and high-density lipoproteins in primary biliary cirrhosis: cholesterol absorption and synthesis related to lipoprotein levels and their kinetics. *Hepatology*, 1995, Vol. 21 (1), pp. 89-95.
14. Han W. Alterations in gut microbiota and elevated serum bilirubin in primary biliary cholangitis patients treated with ursodeoxycholic acid. *European Journal of Clinical Investigation*, 2022, Vol. 52(2), e13714.
15. Heimerl S. Lipid profiling of lipoprotein X: Implications for dyslipidemia in cholestasis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2016, Vol. 1861 (8 Pt A), pp. 681-687.
16. Heintz R.E. Lipoprotein-X disease in the setting of severe cholestatic hepatobiliary autoimmune disease. *Journal of Clinical Lipidology*, 2017, Vol. 11(1), pp. 282-286.
17. Kunkel H.G., Ahrens E.H. Jr. The relationship between serum lipids and the electrophoretic pattern, with particular reference to patients with primary biliary cirrhosis. *Journal of Clinical Investigation*, 1949, Vol. 28 (6 Pt 2), pp. 1575-1579.
18. Lamps S.J. Pathogenesis of steatorrhea in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 1985, Vol. 5, pp. 837-842.
19. Leslie J.D., Jeffrey W.M. *Lipids and lipoproteins, in Contemporary Practice in Clinical Chemistry* (Fourth Edition). Academic Press Publ., 2020. pp. 487-506.
20. Leuschner U. Primary biliary cirrhosis--presentation and diagnosis. *Clinical Liver Disease*, 2003, Vol. 7 (4), pp. 741-758.
21. Lindor K.D. American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2009, Vol. 50, pp. 291-308.
22. Liu W.Y. Targeting fibroblast growth factor 19 in liver disease: a potential biomarker and therapeutic target. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2015, Vol. 19 (5), pp. 675-685.
23. Lowe D., Sanvictores T., John S. *Alkaline Phosphatase*. StatPearls Publ., 2022. PMID: 29083622
24. Manzato E. Formation of lipoprotein-X. Its relationship to bile compounds. *Journal of Clinical Investigation*, 1976, Vol. 57 (5), pp. 1248-1260.
25. Narayanan S. Biochemistry and clinical relevance of lipoprotein X. *The Annals of Clinical and Laboratory Science*, 1984, Vol. 14 (5), pp. 371-374.
26. Nemes K., Åberg F., Gylling H. Cholesterol metabolism in cholestatic liver disease and liver transplantation: From molecular mechanisms to clinical implications. *World Journal of Hepatology*, 2016, No. 8 (22), pp. 924-932.
27. O K., Frohlich J. Role of lecithin: cholesterol acyltransferase and apolipoprotein A-I in cholesterol esterification in lipoprotein-X in vitro. *Journal of Lipid Research*, 1995, Vol. 36 (11), pp. 2344-2354.
28. O'Kane M.J. Abnormalities of serum apo A1 containing lipoprotein particles in patients with primary biliary cirrhosis. *Atherosclerosis*, 1997, Vol. 131 (2), pp. 203-210.
29. Rao N. Lipoprotein X in autoimmune liver disease causing interference in routine and specialist biochemical investigations. *Clinical Lipidology*, 2017, Vol. 12, pp. 8-13.
30. Reshetnyak V.I. Concept on the pathogenesis and treatment of primary biliary cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 2006, Vol. 12 (45), pp. 7250-7262.
31. Reshetnyak V.I. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, Vol. 21 (25), pp. 7683-7708.
32. Reshetnyak V.I., Maev I.V. Mechanism for development of malnutrition in primary biliary cholangitis. *World Journal of Meta-Analysis*, 2022, Vol. 10 (3), pp. 81-98.
33. Ros E. Fat digestion and exocrine pancreatic function in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 1984, Vol. 87, pp. 180-187.
34. Sarcognato S. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica*, 2021, Vol. 113 (3), pp. 170-184.
35. Seidel D. A lipoprotein characterizing obstructive jaundice. II. Isolation and partial characterization of the protein moieties of low density lipoproteins. *Journal of Clinical Investigation*, 1970, Vol. 49 (12), pp. 2396-2407.
36. Shamshtein D., Liwinski T. Pathogenesis and management of fatigue in primary biliary cholangitis. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 2022, Vol. 10 (1), pp. 1-25.
37. Sherlock S. Nutritional complications of biliary cirrhosis. Chronic cholestasis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1970, Vol. 23 (5), pp. 640-644.
38. Sorokin A. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis*, 2007, Vol. 194 (2), pp. 293-299.
39. Walters J.R.F. UK Bile Acid Related Diarrhoea Network. Diagnosis and management of bile acid diarrhoea: a survey of UK expert opinion and practice. *Frontline Gastroenterology*, 2019, Vol. 11 (5), pp. 358-363.
40. Zhang Y. The liver steatosis severity and lipid characteristics in primary biliary cholangitis. *BMC Gastroenterology*, 2021, Vol. 21 (1), pp. 395.

ХУЛОСА

В.И. Решетняк, И.В. Маев

ДИСЛИПИДЕМИЯ ВА ХУСУСИЯТҲОИ ОН ҲАНГОМИ ХОЛАНГИТИ АВВАЛИЯИ БИЛЛИАРӢ

Холангити аввалияи биллиарӣ, ки пештар ҳамчун сиррози аввалияи биллиарӣ маълум буд, бемории аҳёии аутомасунии чигар ба шумор рафта, асосан занҳо ба он гирифтор мешаванд. Халалёбии инкишофёбандаи раванди талхачудошавӣ ва даврзании энтерогепатии кислотаи талха дар беморони гирифтор ба холангити аввалияи биллиарӣ аллакай дар марҳалаи барвақтии беморӣ боиси камбудии ба рӯдаҳо расидан ва ба маҷрои умумии хун роҳ ёфтани кислотаи талха мегардад. Камбудии раҳ ёфтани кислотаи талха ба рӯдаи дувоздаҳангушта ба инкишофи малабсорбсия, нокифоягии тағзияи энергетикӣ, талафёбии вазн, лоғаршавии таричан авҷгиранда мусоидат мекунад. Механизмҳои патофизиологии талафёбии вазн ва тадричан авҷгирии лоғаршавӣ бо бад шудани раванди эмулгатсияшавии чарбҳо ва коҳиш ёфтани чаббиши маҳсулоти гидролизшаванда – кислотаҳои чарбӣ ва моноглитсеридҳо, стеаторҳо дар мавриди гирифторони холангити аввалияи биллиарӣ, инчунин дисбиози микрофлораи рӯда алоқамандӣ дорад. Аллакай дар марҳалаи барвақтии беморӣ он боиси суръат пайдо кардани кислотаҳои чарбии $\square$ -туршшуда мегардад, ки ба таллоюфи нокифоягии инкишофёбандаи энергетикӣ тағзия

равона шудааст. Ба маҷрои умумии хун раҳ ёфтани кислотаи талхаро, зимни холангити аввалияи биллиарӣ, дислипидемия ҳамроҳӣ менамояд. Механизми гиперлипидемия дар беморони гирифтор ба холангити аввалияи биллиарӣ аз чунинҳо ҳангоми ҳолатҳои дигар фарқ мекунад, зеро дар қатори афзудани холестерини умумӣ, боло рафтани сатҳи липопротеинҳои зичиашон баланд ва пайдо шудани липопротеини ғайриоддии X (Lp-X) ба мушоҳида мерасад. Гумон меравад, ки пайдо шудани охири реаксияи ҳифозатии организм маҳсуб меёбад, ки ба ғайрифайзолигардонии таъсири дегенеративии кислотаи талха ба сохтори мембранаи элементҳои формавии хун ва рағҳои эндотелиотситҳо равона шудааст. Хусусан кислотаи талха, на таркибаш холестерини умумидошта бо сатҳи липопротеини X ҳамбаста буда, ҳосилшавии онро муайян менамояд. Гиперхолестеролемиа ҳамроҳ дар беморони гирифтор ба холангити аввалияи биллиарӣ низ ба бартараф кардани таъсири дегенеративии кислотаи талха равона шудааст, ки ба маҷрои умумии хун раҳ меёбад ва яқинан реаксияи таллоюфии организм ба ҳисоб меравад. Гиперхолестеролемиа «нуқсондор» ҳангоми холангити аввалияи биллиарӣ метавонад ҳамчун системаи амсилавӣ барои ҷустуҷӯӣ ва таҳияи усулҳои нави табобати дислипидемия хизмат кунад, зеро бе афзудани басомади ҳодисаҳои дилу рағҳо қараён мегирад.

Калимаҳои калидӣ: холангити аввалияи биллиарӣ (ХАБ), халалёбии мубодилаи липидҳои физӣ ҳангоми ХАБ, гиперхолестеролемиа, механизми инкишофи дислипидемия ҳангоми ХАБ.