

Печень и холестерин-ассоциированная патология

По материалам XV Российской гастроэнтерологической недели, 12-14 октября 2009 года, г. Москва

Проблема холестерин-ассоциированной патологии давно вышла за пределы кардиологии. Сегодня врачи всех специальностей обеспокоены повышением сердечно-сосудистой заболеваемости, влиянием кардиологических препаратов на другие органы и системы. Предметом обсуждения симпозиума, проходившего в рамках XV Российской гастроэнтерологической недели при поддержке компании «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с.», стала междисциплинарная проблема, решение которой совместно искали ведущие гастроэнтерологи и кардиологи России.

Открывая симпозиум, доктор медицинских наук Оксана Михайловна Драпкина (Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко) выступила с докладом «Неалкогольная жировая болезнь печени и риск сердечно-сосудистых нарушений».

— В последние годы возрос интерес к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Это заболевание чаще всего протекает бессимптомно. Однако НАЖБП — далеко не безобидное состояние, связанное с передачей, а представляет серьезную проблему развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

ожирение — первый удар, вызывающий развитие стеатоза. Печень играет важнейшую роль в прогрессировании МС, активно участвуя в его патогенезе прежде всего путем воздействия на инсулинорезистентность. В условиях инсулинорезистентности увеличивается липолиз в жировой ткани, избыток же свободных жирных кислот поступает в печень. В итоге количество жирных кислот в цитоплазме гепатоцитов резко возрастает, формируется жировая дистрофия гепатоцитов. Одновременно или последовательно развивается окислительный стресс — второй удар, сопровождающийся

функции печени. Еще в 2003 г. Американская ассоциация клинических эндокринологов признала НАЖБП неотъемлемым компонентом МС. У 90% больных МС встречается НАЖБП. Наличие данной патологии принято считать одним из главных факторов сердечно-сосудистого риска. Кроме того, не своевременно диагностированное заболевание сказывается на эффективности медикаментозной терапии компонентов МС: атерогенной дислипидемии, артериальной гипертензии, морбидного ожирения, нарушения толерантности к глюкозе.

Общепринятой схемы лечения НАЖБП нет. Поскольку она часто сочетается с ожирением, сахарным диабетом, гиперлипидемией, необходимо проводить коррекцию этих состояний, то есть лечить МС. Основным способом коррекции метаболических факторов риска является модификация образа жизни. Снижение массы тела должно сочетаться с физической активностью умеренной интенсивности минимум 30 мин в день и диетотерапией. Если изменение образа жизни не приводит к достаточному снижению риска, может потребоваться медикаментозная терапия.

Должна обязательно проводиться гиполипидемическая терапия в сочетании с лечебным воздействием на инсулинорезистентность и гликемию, а также гипотензивная терапия. Однако возникает ряд проблем. В частности, существуют опасения,



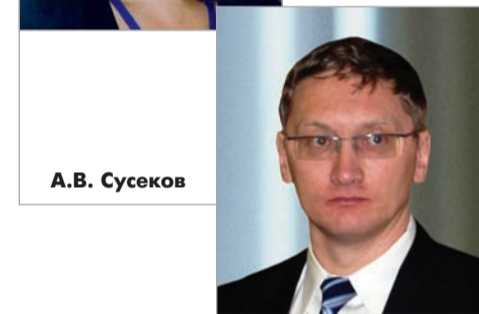
О.М. Драпкина



М.В. Маевская



Е.Н. Широкова



А.В. Сусыков

что необходимые в лечении дислипидемии статины у больных со стеатогепатитом могут привести к развитию медикаментозных поражений печени. Известно, что повышение



НАЖБП в основном встречается у пациентов с избыточной массой тела. За последние 10-15 лет во всех возрастных группах значительно увеличилось количество людей с избыточной массой тела, и у 2/3 из них диагностируют стеатоз печени. В США НАЖБП диагностируется очень часто — на нее приходится почти 70% заболеваний печени. Распространенность неалкогольной жировой инфильтрации печени в европейских странах составляет 10-24% в общей популяции населения и 57-74% среди тучных людей. В странах Азии эпидемиология и клиническая картина НАЖБП имеет свои особенности. Распространенность сравнима с таковой в странах Западной Европы и составляет около 15%, но среди больных преобладают люди с нормальной массой тела. Кроме того, есть данные о более высоком риске сердечно-сосудистых осложнений при этой патологии.

Картина поражения печени, подобная наблюдаемой при алкогольном гепатите, у лиц, не употребляющих гепатотоксичных доз алкоголя, впервые была описана J. Ludwig в 1980 г. Дальнейшая разработка этой проблемы позволила выявить тесную связь НАЖБП с ожирением, особенно висцеральным, и инсулинорезистентностью, что послужило предпосылкой для включения НАЖБП в состав метаболического синдрома (МС). В качестве современной модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двух ударов». Сегодня печень рассматривается как орган-мишень при ожирении. При этом

формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита.

В 2005 г. Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation, IDF) определила единые критерии установления диагноза «метаболический синдром». Ранее существовавшие критерии постановки диагноза МС (WHO, NCEP ATP III, IDF, ADA) несколько отличались в отношении комплекса симптомов МС и интервалов показателей. Согласно рекомендациям IDF (2005) обязательным критерием МС является центральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из следующих четырех факторов:

- повышение уровня триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л, или специфическое лечение дислипидемии;
- снижение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,03 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин, или специфическая гиполипидемическая терапия;
- повышение артериального давления: систолического более 130 мм рт. ст. или диастолического более 85 мм рт. ст., или антигипертензивная терапия;
- повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л, или ранее выявленный сахарный диабет 2 типа.

Нарушения липидного обмена носят системный характер и в обязательном порядке сопровождаются изменением

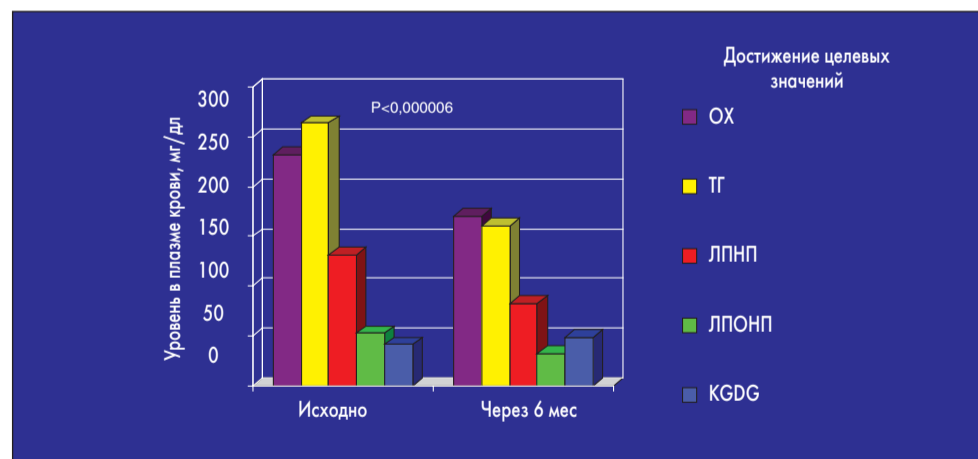


Рис. 1. Динамика липидного спектра крови на фоне терапии статинами и препаратом УРСОСАН при МС и НАЖБП

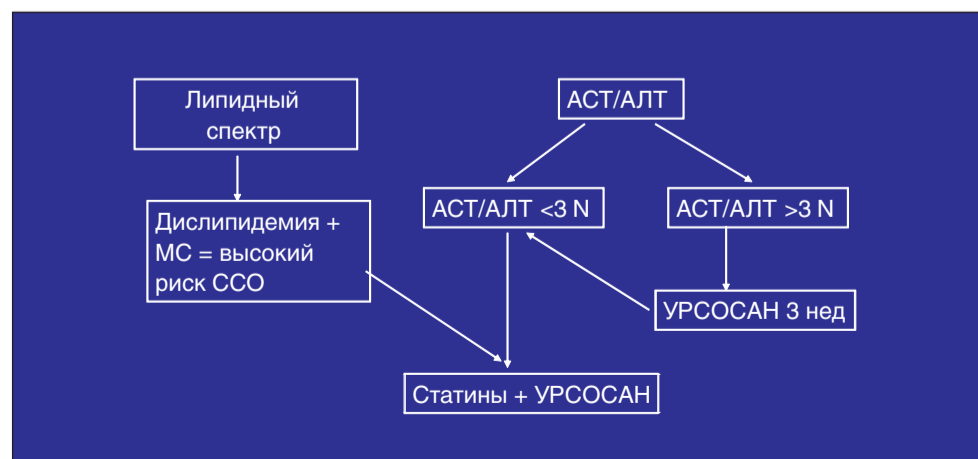


Рис. 2. Алгоритм лечения дислипидемии и НАЖБП при МС АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза

печеночных ферментов – наиболее частый побочный эффект статинов – наблюдается в 0,5–2% случаев и зависит от дозы препарата. Хотя заболевания печени и указаны в перечне противопоказаний для применения статинов, до сих пор не описаны случаи ухудшения течения заболеваний печени на фоне приема этого класса лекарственных препаратов. Существует ряд исследований, результаты которых показали эффективность и безопасность использования статинов в лечении НАЖБП. При дифференцированном подходе к назначению статинов пациентам с НАЖБП и дислипидемией такая терапия целесообразна. Следует отметить, что в клинической практике уровень трансаминаз при НАЖБП повышается не более чем в 1,5–2 раза, что не является противопоказанием к назначению статинов. К тому же при подключении немедикаментозных методов коррекции НАЖБП (соблюдение диеты, адекватный уровень физических нагрузок) удается достичь дополнительного снижения уровней АСТ и АЛТ.

Необходимо отметить, что снижение количества окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) особенно актуально у пациентов с НАЖБП, у которых их уровень повышен. Однако это свойство статинов оказалось непостоянным: аторвастатин и правастатин подавляют перекисное окисление липидов на срок до 3 мес после начала лечения и обладают незначительным дополнительным эффектом при продолжительном лечении.

Для пациентов с хроническими заболеваниями печени, такими как НАЖБП, вероятно, существуют иные механизмы действия статинов, которые могут иметь большое значение, но мало изучены. Например, изменение метаболизма холестерина, возможно, воздействует на метаболизм гена *sonic hedgehog* (*sHh*; «звуковой ежик»), запускающего синтез сигнальных молекул, управляющих процессом формирования различных органов и тканей в ходе эмбрионального развития. Прямое ингибирование белков гена *sHh* может снижать прирост массы тела, обусловленный диетическими привычками. Данные того же исследования определяют роль *sHh* как жизнеобеспечивающего аутокринного фактора для звездчатых клеток печени, а также его возможное участие в патогенезе цирроза печени.

Перспективно применение препаратов, улучшающих функцию печени, что позволяет без опаски назначать врачам статины при лечении пациентов с НАЖБП и дислипидемией. Патогенетически обоснованным при НАЖБП является назначение больным урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) – препарата УРСОСАН.

К преимуществам УДХК при НАЖБП и МС относится благотворное влияние на печень и липидный спектр крови, а именно:

- защита гепатоцитов (мембраностабилизирующий и цитопротективный эффект);
- уменьшение воспаления (снижение продукции провоспалительных цитокинов – IL-1, 2, 6, TNF α);
- антиапоптотический эффект;
- антифибротический эффект (снижение сывороточных маркеров фиброза при НАЖБП);

– гипохолестеринемический эффект:

- ↓ всасывание холестерина в кишечнике;
- ↓ синтеза холестерина в печени;
- ↓ экскреции холестерина в желчь;
- ↑ экскреции печенью липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Как показали результаты исследований (рис. 1), на фоне терапии статинами и препаратом УРСОСАН при МС и НАЖБП достижение целевых значений общего холестерина (ОХ) произошло у 90% пациентов, ТГ – у 57,5%, ЛПНП – у 67,5%, ЛПОНП – у 62,5%, ЛПВП – у 70%.

Исходя из указанных результатов, в практике целесообразно придерживаться определенного алгоритма лечения дислипидемии и НАЖБП при МС (рис. 2).

Эффективность комбинации стандартных доз статинов и УДХК выше, чем двойной дозы статинов (С. Gelabert, 2004). Видимо, данное направление в лечении атерогенной дислипидемии у больных с НАЖБП имеет большие перспективы и требует проведения крупных контролируемых исследований.

Доктор медицинских наук Марина Викторовна Маевская (Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова) остановилась на современных исследованиях роли желчных кислот в метаболизме организма.

– На сегодняшний день желчные кислоты рассматриваются как сигнальные молекулы с системными эндокринными функциями, способные активировать MAP-киназу и рецепторы TGR5 и FXR α (рис. 3).

Синтез желчных кислот регулируется по механизму обратной связи с участием специфического фарнезоидного ядерного рецептора FXR α , в свою очередь регулирующего активность CYP7A1. Стимуляция FXR α желчными кислотами одновременно включает несколько механизмов утилизации липидов:

- увеличение количества PPAR (ядерных рецепторов-пролифераторов пероксисом);
- увеличение количества тканевых рецепторов к ЛПОНП;
- рост активности липопротеидлипазы плазмы.

Действительно, во всех исследованиях терапия большими дозами хенолевой и хенодесоксихолевой кислоты (сильные неселективные агонисты FXR α) оказалась эффективной в отношении уменьшения триглицеридов в плазме, но сопровождалась побочными эффектами. УДХК – слабый агонист FXR α – оказалась единственной желчной кислотой, применение которой в больших дозах было эффективным и безопасным. Установлено, что УДХК увеличивает растворимость холестерина в желчи, защищает поврежденные холангиоциты от токсического действия гидрофобных желчных кислот, стимулирует билиарную секрецию и метаболизм желчных кислот, угнетает апоптоз гепатоцитов (В.Т. Ивашкин, 2001; У. Лейшнер, 2001; К. Lazaridis, 2001; G. Raumgartner, 2008). Эффективность УДХК в лечении неалкогольного стеатогепатита убедительно доказана в ходе исследований,

- Обеспечивают ток желчи, способствуют абсорбции, транспорту и выведению жирорастворимых витаминов, стероидов, токсических метаболитов и ксенобиотиков
- Активируют ядерные рецепторы: FXR, PXR, VDR, т.е. действуют как сигнальные молекулы
- Регулируют метаболизм глюкозы и липидов – FXR
- Индуцируют метаболизм лекарств в печени и кишечнике – PXR, VDR
- Активируют G-протеинпарные рецепторы (TGR5) и стимулируют энергетический метаболизм бурых адипоцитов

Рис. 3. Физиологическая роль желчных кислот

	УДХК 15 мг/кг/д	Плацебо	p
Уровень АЛТ	-56	-61	0,6
Уровень АСТ	-55	-64	0,37
Стеатоз	-0,4	-0,3	0,41

Рандомизированное двойное слепое исследование
Пациенты с гистологически доказанным неалкогольным стеатогепатитом
166 пациентов, курс лечения – 24 месяца

Рис. 4. УДХК в лечении неалкогольного стеатогепатита

	УДХК 15 мг/кг/д	Плацебо	p
Уровень АЛТ	-28%	-2%	0,001
Уровень АСТ	-8%	+9%	0,001
Уровень ГПП	-51%	+19%	0,001

Рандомизированное двойное слепое исследование
Пациенты с гистологически доказанным неалкогольным стеатогепатитом
126 пациентов, курс лечения – 12 месяца

Рис. 5. УДХК в лечении неалкогольного стеатогепатита

проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины (рис. 4, 5).

О желчных кислотах и гомеостазе холестерина в печени рассказала **доктор медицинских наук Елена Николаевна Широкова (Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)**.

– Одним из основных компонентов желчи, определяющих ее свойства, являются желчные кислоты, общее количество которых у людей составляет 3–5 г. Однако благодаря механизму enteroгепатической циркуляции в двенадцатиперстную кишку ежедневно поступает 20–30 г желчных кислот. Из них лишь небольшая часть (600–900 мг в сут), эквивалентная количеству, выведенному с фекалиями, синтезируется печенью. В желчи человека содержится 40% холевой кислоты, 40% хенодесоксихолевой кислоты, 20% дезоксихолевой кислоты и следы литохолевой кислоты.

Физиологическое значение желчных кислот разнообразно. В процессе пищеварения существенную роль играет эмульгация желчными кислотами и их производными нейтральных жиров. Большое значение имеет способность желчных кислот при достижении определенной критической концентрации образовывать крупные агрегаты – мицеллы, в которых желчные кислоты растворяют обычно малорастворимые или нерастворимые соединения, такие как холестерин, жирные кислоты, ТГ. Некоторые авторы выделяют роль отдельных желчных кислот в пищеварительном процессе. Так, хенодесоксихолевая кислота повышает концентрационную функцию желчного пузыря, нормализует уровень сывороточных липидов,

повышает синтез желчных кислот (увеличение холатохолеsterинового коэффициента), снижает литогенность желчи. Холевая кислота, как и хенодесоксихолевая, улучшает всасывание холестерина, углеводов и жирорастворимых витаминов.

Существует два пути обмена холестерина в организме – анаболический и катаболический. К анаболическому пулу относятся экзогенный холестерин, поступающий в кровь из кишечника в составе хиломикрон, и эндогенный холестерин, вырабатываемый в печени для синтеза липопротеидов печеночными клетками. К катаболическому пулу относится холестерин, освобождающийся при распаде липопротеидов, превращающийся в печени в желчные кислоты и выделяющийся в составе желчи в свободном виде.

Поступающие в тонкую кишку желчные кислоты эмульгируют пищевые жиры, улучшая условия для липолиза, гидролиза эфиров холестерина. В терминальном отделе подвздошной кишки (активно) и в толстой кишке (пассивно) 90–95% желчных кислот реабсорбируются, возвращаясь по системе портального кровотока обратно в печень, и вновь выделяются в кишечник в составе желчи. Повышенные потери желчи компенсируются усиленным синтезом желчных кислот в печени.

Соли желчных кислот также имеют важное значение в процессе всасывания липидов. Особую роль в механизме всасывания жирных кислот и моноглицеридов играет мицелла, состоящая из желчной кислоты, жирной кислоты и моноглицерида. Жирная кислота и моноглицерид проникают через клеточную мембрану, а желчные кислоты остаются в полости кишечника для повторного образования мицелл,

Продолжение на стр. 42.

Печень и холестерин-ассоциированная патология

По материалам XV Российской гастроэнтерологической недели,
12-14 октября 2009 года, г. Москва

Продолжение. Начало на стр. 40.

являясь переносчиком продуктов гидролиза липидов к эпителию кишечных ворсинок.

Синтез холестерина в печени представляет собой сложный многостадийный процесс, лимитируемый этапом образования мевалоновой кислоты из β-гидрокси-β-метил-глутарил-КоА (ГМГ-КоА) при участии ГМГ-КоА-редуктазы, активность которой угнетается поступлением холестерина с пищей.

Процесс желчеобразования и синтез желчных кислот — основной путь утилизации холестерина (на это расходуется около 80% его общего количества). Образование желчных кислот из холестерина происходит в эндоплазматическом ретикулеуме гепатоцитов. Это также многостадийный процесс, который лимитируется этапом гидроксилирования холестерина 7-α-гидроксилазой.

Таким образом, роль энтерогепатической рециркуляции желчных кислот в регуляции липидного обмена на сегодняшний день не подвергается сомнению. Взаимосвязь секреции и синтеза желчных кислот и холестерина отражает важную роль печени в регуляции метаболизма липидов в организме.

Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела проблем сердечно-сосудистых заболеваний Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК «Росмедтехнологий» Андрей Владимирович Сусков представил проблему «Статины и печень» в свете новых Рекомендаций ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2009).

— По определению Института медицины Великобритании (1990), клинические рекомендации — это систематически разработанные положения, созданные для

того, чтобы помочь врачу и пациенту в принятии правильных решений относительно адекватной врачебной тактики при определенных клинических ситуациях. Рекомендации секции атеросклероза ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза — результат интенсивной совместной работы известных российских экспертов по проблеме атеросклероза. Основные положения рекомендаций адаптированы в соответствии с Европейскими рекомендациями 2007 года, английских рекомендаций по семейной гиперхолестеринемии (2008), а также в результате системного анализа международной научной литературы по проблемам диагностики и лечения атеросклероза по состоянию на конец 2008 года.

Согласно этим Рекомендациям к средствам, влияющим на липидный обмен, относятся:

- ингибиторы фермента ГМГ-КоА редуктазы (статины);
- секвестранты желчных кислот (ионно-обменные смолы);
- производные фиброевой кислоты (фибраты);
- никотиновая кислота;
- ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб);
- ПНЖС — ω-3 ПНЖК.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины) являются основными препаратами в лечении больных с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца, а также пациентов с гиперхолестеринемией ГЛП II а, II в типов по классификации Фредериксона (1970). По данным исследования LIPID II, назначения статинов в США, Канаде, большинстве стран Западной и Восточной Европы составляют около 75%, в Российской Федерации, по данным фармакоэпидемиологических исследований (ОСКАР 2006, МСС), — значительно меньше. В настоящее

время растет количество лиц с хроническими заболеваниями печени, особенно с МС в сочетании с НАЖБП или метаболическими расстройствами на фоне хронического вирусного гепатита С, которым необходимо лечение статинами для предотвращения осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Зачастую опасение врачей вызывает повышение уровня печеночных ферментов АЛТ, АСТ при применении статинов, а также ряд других побочных эффектов (миопатии, дисфункция ЖКТ и т. д.). Что касается частоты гиперферментемий на фоне терапии статинами, то, по данным Национальной липидной ассоциации США (NLA), она носит дозозависимый характер. Повышение активности трансаминаз >3 верхней границы нормы (ВГН), как правило, бессимптомное и преходящее в 70% случаев, наблюдается оно при терапии статинами в терапевтических дозах у <1% больных, в максимальных дозах (80 мг/сут аторвастатина) или при комбинации с эзетимибом у 2,3% больных и не зависит от степени снижения ЛПНП. Повышение трансаминаз может быть при лечении всеми дозами разрешенных к применению статинов, но бывает это крайне редко. Нет четкой связи повышения трансаминаз с развитием повреждения печени и нарушением ее функции. По данным экспертов NLA, изолированное повышение трансаминаз без увеличения билирубина не является проявлением повреждения печени.

В настоящее время имеется множество работ, которые подтверждают эффективность применения статинов при ССЗ, сочетающихся с заболеваниями печени. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий в качестве препарата «прикрытия» у пациентов с «проблемной» печенью рекомендована УДХК (УРСОСАН). Во многих оригинальных исследованиях изучалась целесообразность сочетания статинов с УДХК.

УДХК обладает многими свойствами, что обуславливает широкий спектр ее клинического применения (рис. 6):

- Антихолестатическое действие препарата УРСОСАН основано на подавлении секреции токсичных желчных кислот, их всасывании в подвздошной кишке и, следовательно, выведении из организма.

- Гипохолестеринемический эффект препарата связан со снижением синтеза холестерина в организме, уменьшением его секреции в желчь и угнетением абсорбции в кишечнике.

- Литолитическое действие объясняется снижением литогенных свойств желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, повышением содержания желчных кислот, предупреждением образования и растворением желчных камней.

По данным рандомизированного проспективного исследования С.Р. Gelaber (2004), включившего 48 пациентов с первичной гиперхолестеринемией, не отвечавших на лечение симвастатином или аторвастатином, совместный прием статина и УДХК (300 мг/сут) в течение 4 мес оказался более эффективным в снижении уровня холестерина ЛПНП в сыворотке крови по сравнению с приемом только статина (табл.).

Таблица. Влияние статинов в комбинации с УДХК на уровень ЛПНП

Режим терапии	Монотерапия 40 мг/сут	Статин (20 мг) + УДХК (300 мг)	p
Аторвастатин	138,7±9,0 мг/дл	90,6±6,1	0,0037
Симвастатин	154,8±12,2 мг/дл	118,8±8,6	0,0034

Вне всякого сомнения, практическое значение имеет вопрос о необходимости рутинного мониторинга трансаминаз при терапии статинами. Согласно действующим международным рекомендациям мониторинг АСТ/АЛТ/ КФК у пациентов на терапии статинами без дополнительных жалоб не проводится.

При оценке переносимости безопасности лечения статинами следует уделять внимание жалобам пациента на желтуху, недомогание, слабость, сонливость как возможным проявлениям гепатотоксичности. Для диагностики поражения печени предпочтительно определение фракций билирубина, которые в отсутствии холестаза являются более четким маркером в сравнении с изолированным повышением трансаминаз. При подтверждении поражения печени следует прервать терапию статинами и установить причину. Изолированное бессимптомное повышение трансаминаз до 3 ВГН не требует отмены статинов. При изолированном бессимптомном повышении трансаминаз >3 ВГН следует определить их уровни повторно, при сохраняющейся гиперферментемии — исключить возможные вторичные причины.

Результаты исследования показали эффективность применения комбинации статинами в низких дозах и УДХК в лечении пациентов с первичной (семейной) гиперхолестеринемией, первоначально не отвечавших на лечение симвастатином или аторвастатином. Авторы отметили, что добавление УДХК позволило снизить дозу статинов в два раза и добиться выраженного гипохолестеринемического эффекта. Также в ходе клинических исследований было показано, что применение статинов в комбинации с УДХК оказывает более выраженное влияние на насыщение желчи холестерином, чем монотерапия правастатином или симвастатином (рис. 7).

Гиполипидемическая активность УДХК заинтересовала и нас, кардиологов-липидологов. В ближайшее время мы проведем исследование эффективности комбинированного применения ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы и УДХК у пациентов с пограничными значениями трансаминаз печени и имеющих абсолютные показания для лечения статинами.

Подготовил Олег Мазуренко

- Растворение холестериновых желчных камней
- Снижение всасывания холестерина в кишечнике
- Возможное использование в терапии первичной гиперлипидемии, особенно при наличии патологии печени
- Возможное использование в комбинации со статинами
- Дозы 10-15 мг/кг/сут
- Начальная доза 250 мг, средняя терапевтическая доза — 750 мг

Рис. 6. Спектр клинического применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, УРСОСАН)

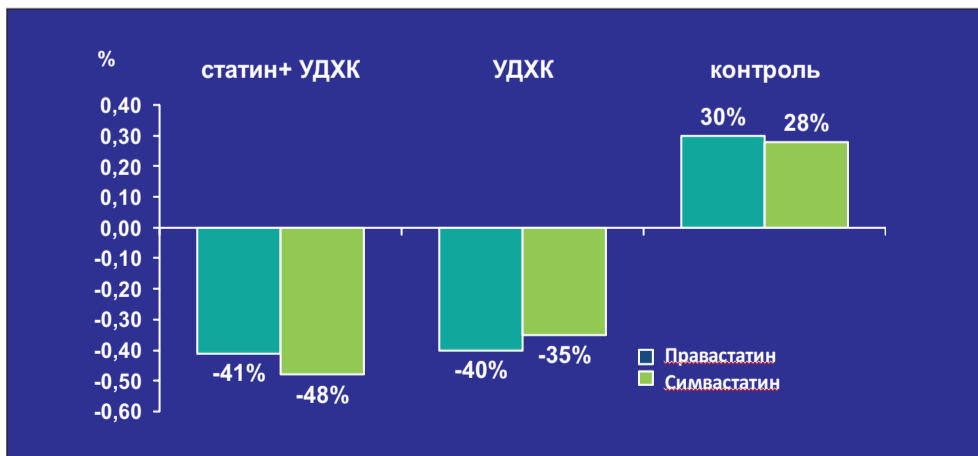


Рис. 7. Влияние УДХК при монотерапии и в комбинации со статинами на насыщение (сатурацию) холестерином желчи