

# Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь – удручающая коморбидность в XXI веке

© В.А. Ахмедов✉

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Российская Федерация

<sup>2</sup>БУЗОО «Клинический диагностический центр», Омск, Российская Федерация

## Аннотация

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – одно из наиболее распространенных заболеваний печени, встречающееся у 25–30% взрослого населения. Аналогичным образом желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из наиболее частых патологий желчевыводящих путей во всем мире, которую диагностируют у 10–20% взрослого населения. Холестериновые конкременты – частые компоненты ЖКБ, на патогенез которых в значительной степени влияют метаболические факторы, такие как дислипидемия, ожирение, инсулинорезистентность и быстрая потеря массы тела. В представленном литературном обзоре освещаются вопросы механизмов формирования конкрементов у пациентов с МАЗБП в аспекте влияния различных компонентов метаболического синдрома на нарушение моторики желчного пузыря и литогенность желчи. Отмечаются аспекты прогрессирования билиарной патологии от дисфункции сфинктера Одди до формирования хронического бескаменного холецистита, сладж-синдрома и далее до ЖКБ и постхолецистэктомического синдрома, что получило название «билиарный континуум». Перечисляются механизмы формирования конкрементов, связанные с печенью, кишечной микробиотой, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Показываются неспецифичность и системность холиноблокирующего эффекта нейротропных спазмолитиков, вследствие чего констатируется их ограниченное применение в гастроэнтерологии. Приводится мнение экспертов о более предпочтительной стратегии назначения спазмолитиков с минимально выраженными системными эффектами, в частности селективного миотропного спазмолитика мебеверина гидрохлорида (200 мг 2 раза в день внутрь). Результаты исследования демонстрируют эффективность Дюспаталина в купировании боли, связанной с дисфункцией желчного пузыря и сфинктера Одди, в том числе после холецистэктомии, у больных с физико-химической и клинически выраженной стадиями ЖКБ, а также при билиарном сладже. Особое внимание уделяется вопросам лечения коморбидного течения МАЗБП и ЖКБ. Показывается, что у пациентов с МАЗБП и билиарной коморбидностью (со сладж-синдромом, сформированными конкрементами в желчном пузыре) представляется крайне рациональным подход комплексной терапии адеметионином (оригинальным препаратом Гептрал®) и мебеверином (оригинальным препаратом Дюспаталин®). Применение данной стратегии вследствие взаимодополняющих клинических эффектов способствует улучшению функции печени изнутри, оттоку желчных кислот в желчевыводящие пути, желчи, снятию спазма и боли.

**Ключевые слова:** метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, коморбидность, желчнокаменная болезнь, билиарный континуум, лечение, адеметионин, мебеверин

**Для цитирования:** Ахмедов В.А. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь – удручающая коморбидность в XXI веке. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):732–738. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203509

REVIEW

## Metabolically associated fatty liver disease and cholelithiasis – depressing comorbidity in XXI century: A review

© Vadim A. Akhmedov✉

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

<sup>2</sup>Clinical Diagnostic Center, Omsk, Russian Federation

## Abstract

Metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) is one of the most common liver diseases found in 25–30% of the adult population. Similarly, cholelithiasis is one of the most common pathologies of the biliary tract worldwide, which is diagnosed in 10–20% of the adult population. Cholesterol concretions are common components of the gastrointestinal tract, the pathogenesis of which is significantly influenced by metabolic factors such as dyslipidemia, obesity, insulin resistance and rapid weight loss. The review highlights the mechanisms of concretion formation in patients with MAFLD in terms of the effect of various components of the metabolic syndrome on impaired gallbladder motility and bile lithogenicity. Aspects of the progression of biliary pathology from Oddi sphincter dysfunction to the formation of chronic stone-free cholecystitis, sludge syndrome, and further to gallstone disease and postcholecystectomy syndrome, called biliary continuum, are noted. The mechanisms of concretion formation associated with the liver, intestinal microbiota, hyperinsulinemia, and insulin resistance are described. The nonspecific nature of the cholinoblocking effect of neurotropic antispasmodics is noted, as a result of which their limited use in gastroenterology is noted. The opinion of experts is given on a more preferable strategy for prescribing antispasmodics with minimal systemic effects, in particular, the selective myotropic antispasmodic mebeverine hydrochloride (200 mg 2 times a day orally). The results demonstrating the effectiveness of Duspatalin in relieving pain associated with gallbladder and Oddi sphincter dysfunction, including after cholecystectomy, in patients with physico-chemical and clinically pronounced stages of cholelithiasis, as well as with biliary sludge, are presented. Special attention is paid to the treatment of the comorbid course of MAFLD and cholelithiasis. It is shown that in patients with MAFLD and biliary comorbidity (with sludge syndrome, formed concretions in the gallbladder), the approach of complex therapy with ademetionine (the original drug Heptral®) and mebeverine (the original drug Duspatalin®) seems extremely rational. Due to the complementary clinical effects, the use of this strategy improves liver function from the inside, the outflow of bile acids into the biliary tract, the outflow of bile, and the relief of cramps and pain.

**Keywords:** metabolically associated fatty liver disease, comorbidity, cholelithiasis, biliary tract, treatment, ademetionine, mebeverine

**For citation:** Akhmedov VA. Metabolically associated fatty liver disease and cholelithiasis – depressing comorbidity in XXI century: A review. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):732–738. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203509

## Введение

В последнее время во всем мире метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) стала одним из наиболее распространенных заболеваний печени, по-

ражающим 25–30% взрослого населения [1]. МАЗБП характеризуется накоплением жировой ткани в печени при отсутствии значительного потребления пациентами алкоголя и включает в себя целый ряд стадий – от простого сте-

атоза до метаболически ассоциированного стеатогепатита, который прогрессирует в дальнейшем в фиброз, цирроз печени и даже гепатоцеллюлярную карциному [1].

Аналогичным образом желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из наиболее частых патологий желчевыводящих путей (ЖВП) во всем мире и встречается у 10–20% взрослого населения [2]. Холестериновые конкременты – наиболее частые компоненты ЖКБ, на патогенез которых в значительной степени влияют метаболические факторы, такие как дислипидемия, ожирение, инсулинорезистентность и быстрая потеря массы тела [2]. Следует отметить, что большинство приведенных проявлений метаболического синдрома (МС) являются ключевыми факторами риска развития МАЖБП, что указывает на патофизиологическую связь между этими двумя заболеваниями [2].

#### **Патогенетические связи МАЖБП и ЖКБ: роль МС**

Изучение влияния отдельных компонентов МС показало, что увеличение индекса соотношения триглицеридов и глюкозы на каждую единицу соответствовало увеличению риска развития ЖКБ на 41%, соответственно, это указывает на его потенциальную полезность в качестве прогностического маркера [3]. Как оказалось, индекс соотношения триглицеридов и глюкозы может быть также использован для раннего скрининга и МАЖБП, наряду с индексом инсулинорезистентности НОМА-IR, для оценки метаболических рисков и мониторинга прогрессирования заболевания у пациентов с МАЖБП [4].

Дислипидемия также имеет тесную связь с формированием ЖКБ [5]. Недавние исследования указывают на то, что частота ЖКБ увеличивается по мере повышения уровня триглицеридов [6].

Взаимосвязь между артериальной гипертензией (АГ) и ЖКБ представляется менее выраженной, чем между другими компонентами МС, а в некоторых исследованиях сообщается о повышенной распространенности ЖКБ у пациентов с АГ [7]. Потенциальный механизм данного явления может включать хроническое слабовыраженное воспаление и окислительный стресс, связанные с гипертензией, которые могут нарушить целостность стенок желчного пузыря (ЖП), сократительную функцию и выделение желчи [8]. Аналогичным образом АГ может влиять на формирование МАЖБП, являясь общим патогенетическим механизмом коморбидности ЖКБ и МАЖБП. В недавно проведенном исследовании отмечено, что при проведении взвешенного логистического регрессионного анализа с множественной корректировкой АГ была положительно связана с риском МАЖБП (отношение шансов 1,677; 95% доверительный интервал 1,159–2,423). Уровни систолического артериального давления (АД)  $\geq 130$  мм рт. ст. и диастолического АД  $\geq 80$  мм рт. ст. также достоверно положительно коррелировали с МАЖБП. Более того, АГ была независимо связана со стеатозом печени ( $\beta = 7,836$  [95% доверительный интервал 2,334–13,338]) [9].

В недавно проведенном исследовании сформулирована интегрированная модель, в которой МС, МАЖБП и ЖКБ взаимодействуют по нескольким двунаправленным путям, а резистентность к инсулину служит центральным объединяющим патофизиологическим звеном. Резистентность к инсулину напрямую влияет на синтез и секрецию холестерина в печени, метаболизм желчных кислот (ЖК), подвижность и функцию ЖП. Приведенный центральный механизм действует совместно с нарушениями липидного обмена, характерными для МС, которые приводят к изменению состава желчи с перенасыщением холестерином, нарушению соотношения фосфолипидов и ЖК, а также функции мембран ЖП [10]. Патогенный процесс еще больше усиливается из-за хронического слабовыраженного воспаления и окислительного стресса, присутствующих при МС и приводящих к повреждению эпителия ЖП, что способствует секреции муцина и облегчает процессы формирования билиарного

сладжа [11]. Кроме того, нарушение регуляции кишечной микробиоты, связанное с МС и МАЖБП, играет решающую роль, влияя на трансформацию и реабсорбцию ЖК, модулируя передачу сигналов фарнезоидного X-рецептора (FXR) и влияя на становление хронического воспалительного процесса в ЖП [12]. Данная комплексная модель обеспечивает основу для понимания того, как различные компоненты МС синергически способствуют формированию билиарного сладжа и далее ЖКБ посредством взаимосвязанных механизмов, а не изолированных путей. По сути, такие ключевые компоненты МС, как инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия и гипертензия, запускают различные патофизиологические механизмы, включая перепроизводство холестерина в печени, нарушение моторики ЖП, изменение состава желчи, дисбактериоз кишечной микрофлоры и хроническое воспаление [2]. Данные механизмы способствуют перенасыщению желчи, что приводит к образованию микрокристаллов (билиарного сладжа) и, в конечном счете, камней в ЖП.

Гиперинсулинемия у пациентов с МС стимулирует 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазу – фермент, ограничивающий скорость синтеза холестерина в печени [13]. В проведенном экспериментальном исследовании на животных показано, что назначение метформина, помимо снижения уровня глюкозы в крови, снижало образование конкрементов в ЖП у мышей C57BL/6. Это позволяет предположить, что гиперинсулинемия ускоряет синтез холестерина в печени, повышая насыщение желчи холестерином [14]. Гиперинсулинемия сопровождается также измененной функцией рецепторов, вызывая выработку рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-R), повышая их регуляцию и активность. Связывание ЛПНП с рецепторами (ЛПНП-R) способствует поступлению ЛПНП из крови в печень, что еще больше увеличивает синтез холестерина в печени и секрецию холестерина желчью [15]. Резистентность к инсулину также влияет на сигнальный путь FXR, который регулирует уровень холестерол-7 $\alpha$ -гидроксилазы – фермента, ограничивающего скорость синтеза ЖК [16]. FXR координирует баланс ЖК, липидов и глюкозы, воздействуя на гепатоциты и клетки кишечника. На уровне эпителиальных клеток кишечника FXR способствует экспрессии гена фактора роста фибробластов 19 (FGF19) [17]. После секреции и всасывания FGF19 достигает печени, где подавляет синтез ЖК, снижая содержание CYP7A1 [18]. Приведенное нарушение у лиц, чувствительных к инсулину, сопровождается изменением состава желчи. Более того, резистентность к инсулину снижает чувствительность ЖП к холецистокинину, нарушая сократительную функцию и способствуя застою желчи – критическому фактору в формировании ЖП с билиарным сладжем и далее с ЖКБ [19].

Ожирение, особенно абдоминальное, на фоне которого формируется МАЖБП, способствует образованию ЖКБ посредством нескольких механизмов. Одним из ключевых механизмов является увеличение потока свободных жирных кислот в печени. Увеличенная жировая ткань, особенно висцеральный жир, высвобождает больше свободных жирных кислот, которые поступают в печень, стимулируя синтез холестерина в печени; более того, ожирение снижает чувствительность печени к инсулину, что еще больше способствует синтезу и секреции холестерина [20]. Наличие у пациентов ожирения способствует ухудшению опорожнения и сократительной способности ЖП, приводя к застою желчи, что способствует образованию кристаллов холестерина и росту конкрементов [21]. Определенное значение в формировании конкрементов имеет и лептин, который в основном секретируется белыми адипоцитами с циркадной ритмичностью и влияет на формирование ЖКБ целым рядом механизмов [22]. В частности, лептин снижает сократительную способность ЖП за счет воздействия на фибробласты, увеличивая объем ЖП и способствуя

застоем желчи, а также взаимодействует с рецепторами на стенке ЖП, вызывая воспаление, и может способствовать гиперинсулинемии, которая побуждает печень вырабатывать насыщенную холестерином желчь [23, 24].

Одним из общих патогенетических механизмов формирования МАЖБП и ЖКБ является влияние микробиоты. У пациентов с МС и МАЖБП микрофлора кишечника выделяет различные метаболические ферменты, которые опосредуют деконъюгацию, дегидроксилирование и эпимеризацию ЖК [25]. Гидролаза желчных солей, продуцируемая бактериями, в избытке содержится в кишечнике и катализирует гидролиз конъюгированных ЖК с образованием свободных ЖК [26]. Приведенные свободные ЖК, являясь сигнальными молекулами, активируют печеночный FXR, ингибируя экспрессию холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы и изменяя состав желчи [27]. Активация FXR в кишечнике свободными ЖК индуцирует секрецию FGF19 из клетки кишечного эпителия. FGF19, попадая в кровоток, связывается с рецептором фактора роста фибробластов 4 и Klotho $\beta$  на поверхности гепатоцитов, снижая экспрессию гена холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы и синтез ЖК [28]. При МС дисбактериоз кишечной микробиоты усиливает активность гидролазы желчных солей, что приводит к микроэкологическому дисбалансу кишечника и нарушению этой регуляторной оси. При патологических состояниях, таких как неправильное питание, дисбактериоз кишечной микробиоты повышает активность гидролазы желчных солей, что сопровождается увеличением количества свободных ЖК в кишечнике [29]. Это запускает механизм регуляции с отрицательной обратной связью, который ингибирует синтез ЖК до тех пор, пока активность гидролазы желчных солей не снизится, и в этот момент активируются механизмы синтеза положительных ЖК. Однако при сохраняющейся высокой активности гидролазы желчных солей в кишечнике и нерациональной структуре рациона питания данный цикл повторяется, создавая хроническую дисрегуляцию [30].

#### **Рациональная тактика ведения коморбидных пациентов с МАЖБП и ЖКБ**

Эффективное ведение пациентов как с МС, так и с ЖКБ требует комплексного подхода к обоим заболеваниям одновременно и, безусловно, должно начинаться с всесторонней оценки рисков. Пациенты с любым из этих состояний должны пройти скрининг на наличие другого заболевания, учитывая их установленную связь. Пациентам с ЖКБ необходимо оценить уровень метаболизма, включая показатели АД, глюкозы и липидов, абдоминальное ультразвуковое исследование, печеночные пробы. И наоборот, пациентам с МС и МАЖБП следует регулярно проходить ультразвуковое исследование на предмет начала формирования ЖКБ. Важное значение имеет и мультидисциплинарный командный подход к ведению данных пациентов при сотрудничестве гастроэнтерологов, эндокринологов, диетологов и хирургов с рациональным формированием программы правильного питания, физических нагрузок и медикаментозной коррекции [31]. Важная роль отводится и просвещению пациентов с расширением их понимания взаимосвязи между МАЖБП и ЖКБ для повышения их осведомленности и возможностей в области самоконтроля. В процессе обучения следует уделять особое внимание ведению здорового образа жизни, регулярным медицинским осмотрам и раннему выявлению симптомов [31]. При симптомной ЖКБ «золотым стандартом» остается лапароскопическая холецистэктомия, при этом из-за высокой частоты рецидивов камней после процедур по сохранению ЖП и повышенного риска развития рака ЖП процедуры по удалению камней с сохранением ЖП, как правило, не рекомендуются при доброкачественных заболеваниях ЖП [32]. В процессе терапии МС при выборе лекарств следует учитывать потенциальное влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболева-

ний. При выборе антигипертензивных препаратов предпочтительными являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и блокаторы кальциевых каналов, которые дополнительно участвуют в регуляции уровня липидов, а также статины, обладающие двойными преимуществами благодаря своему основному гиполипидемическому эффекту и дополнительным противовоспалительным свойствам, которые могут помочь снизить риск развития ЖКБ [33]. Согласно некоторым исследованиям добавление к статинам гепатопротекторов, в частности препарата Гептрал, сопровождается более интенсивным гиполипидемическим эффектом. По результатам открытого неслепотного исследования по оценке эффективности препарата Гептрал 800 мг/сут совместно с симвастатином 20 мг/сут, у 60 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и МС в течение 6 мес терапии наблюдалось снижение показателей холестерина с  $6,0 \pm 1,25$  до  $4,4 \pm 0,6$  ммоль/л (-27%) и уровня триглицеридов с  $2,98 \pm 1,37$  до  $1,8 \pm 0,56$  ммоль/л (-40%);  $p < 0,05$  [34]. Более того, даже монотерапия препаратом Гептрал в течение 8 нед в дозе 1000 мг/сут сопровождалась статистически значимым снижением показателей холестерина на -18% и триглицеридов на -38%;  $p < 0,05$  [35]. Дополнительным преимуществом препарата Гептрал у пациентов с застоем желчи является восстановление оттока желчи, что наглядно показано в проведенном исследовании на 43 пациентах с онкологическими заболеваниями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненными механической желтухой, печеночной недостаточностью и наружной дренажной ЖВП. Данные пациенты рандомизированы на 2 группы: группа 1 получала препарат Гептрал 800 мг/сут, группа 2 – только плановую инфузионную терапию. По результатам данного исследования восстановление оттока желчи у больных группы 1 происходило более высокими темпами, и начиная с 4-х суток количество наружно дренируемой желчи достоверно превышало значения у больных группы 2. При этом рост оттока желчи сопровождался стиханием кожного зуда. Так, уже на 8-е сутки после операции у всех больных группы 1 кожный зуд был полностью купирован, что подтверждает наличие у препарата Гептрал не только гепатопротективного, гиполипидемического, но и холекинетического эффекта [36].

Для контроля у пациентов с коморбидным течением МАЖБП и ЖКБ гликемии метформин является предпочтительным препаратом вследствие не только его доказанной роли в повышении чувствительности к инсулину, но и потенциального защитного действия против образования камней в ЖП, что обеспечивает комплексные преимущества как при лечении МС, так и при уменьшении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [37].

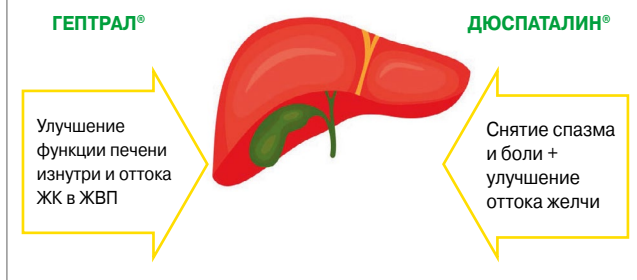
Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) может быть полезна отдельным пациентам с высоким риском, особенно при быстром снижении массы тела, за счет улучшения растворимости холестерина в желчи и профилактики формирования ЖКБ [38]. Вместе с тем, согласно новым клиническим рекомендациям по ЖКБ от 2024 г, всем пациентам с наличием сформированных желчных камней пероральная терапия препаратами УДХК с целью растворения (литолитика) желчных камней не рекомендуется [39]. Лечение УДХК не снижает частоту появления симптомов и осложнений ЖКБ, а также сохраняет высокий риск рецидива камнеобразования (25–64% – по истечении 5 лет, 49–80% – по истечении 10 лет) [39].

Соответственно, остро стоит вопрос поиска альтернативных путей ведения коморбидных пациентов с сочетанием МАЖБП и ЖКБ.

В настоящее время известно, что дисфункции ЖП и сфинктерного аппарата ЖВП в сочетании с дисхолией способствуют развитию асептического воспаления в слизистой оболочке – хронического холецистита, а в дальнейшем при снижении адаптационных механизмов регу-

**Рис. 1. Двусторонний подход в терапии пациентов с МАЖБП и ЖКБ.**

**Fig. 1. A dual-approach strategy for the management of patients with MAFLD and cholelithiasis.**



ляции желчеобразования и желчеотделения происходит проникновение инфекции в желчевыводящую систему восходящим (из кишечника), гематогенным (из большого круга кровообращения) и лимфогенным путями. В свою очередь хронический воспалительный процесс в полости ЖП (в первую очередь хронический бескаменный холецистит) и любые заболевания гепатобилиарной системы, при которых наблюдается холестаз (например, дисфункция сфинктера Одди, врожденные и приобретенные аномалии ЖП и желчевыводящих протоков), рассматриваются как этиологические факторы ЖКБ [40]. Указанную этапность заболеваний билиарной системы принято трактовать как билиарный континуум, когда у одного пациента наблюдается последовательное развитие патогенетически связанных заболеваний билиарного тракта [40].

Одной из серьезных проблем у пациентов с коморбидностью МАЖБП и ЖКБ является билиарная боль. Типичная клиника билиарных расстройств характеризуется наличием болевого абдоминального синдрома (синдрома правого подреберья) или билиарной боли в случае функциональных расстройств, что сопровождается значительным снижением качества жизни (КЖ) пациентов [41].

Значимое место в современной терапии расстройств желчевыводящей системы занимают восстановление моторно-тонической функции билиарного тракта (ЖВП и сфинктера Одди) и нормализация физико-химических свойств желчи для улучшения КЖ пациентов и предотвращения прогрессирования заболевания [42].

Коморбидным пациентам с сочетанием МАЖБП и ЖКБ в качестве терапии 1-й линии рекомендуется назначать спазмолитические препараты, не только для купирования билиарной боли и диспепсических явлений, обусловленных спазмом гладкой мускулатуры, но и для сдерживания активности воспалительного процесса вследствие уменьшения высвобождения провоспалительных медиаторов. При формировании дисфункции ЖП ключевой точкой приложения спазмолитиков является как сфинктер пузырного протока, так и сама мышечная стенка ЖП, а в случае дисфункции сфинктера Одди – мышечные компоненты сфинктерного аппарата [43].

Из-за неспецифичности и системности холиноблокирующего эффекта нейротропных спазмолитиков большинство препаратов приведенной группы вызывают атропиноподобные нежелательные побочные реакции, вследствие чего их применение в гастроэнтерологии ограничено [44]. Согласно мнению экспертов предпочтительной стратегией является назначение спазмолитиков с минимально выраженными системными эффектами, в частности селективного миотропного спазмолитика мебеверина гидрохлорида (по 200 мг 2 раза в день внутрь) [42].

В настоящее время имеется хорошая доказательная база исследований применения мебеверина при билиарной патологии. В опубликованных работах изложены результаты,

демонстрирующие эффективность мебеверина в купировании боли, связанной с дисфункцией ЖП и сфинктера Одди, в том числе после холецистэктомии, у больных с физико-химической и клинически выраженной стадиями ЖКБ, а также при билиарном сладже [42, 45, 46].

Одним из ключевых условий профилактики холелитиаза является не только восстановление моторной функции желчевыводящей системы, но и уменьшение литогенности желчи. В отечественных исследованиях показано, что на фоне комплексной терапии с добавлением препарата Дюспаталин по 200 мг 2 раза в день до еды в течение 30 дней происходило изменение биохимического состава желчи. В пузырной и печеночной порциях желчи отмечены снижение уровня холестерина, увеличение уровня холевой кислоты и холато-холестеринового коэффициента, что сопровождается снижением рисков желчного конкрементогенеза [46]. Более того, на фоне применения Дюспаталина выявлены повышение концентрации фосфолипидов, фосфолипидно-холестериновых коэффициентов и достоверное снижение концентрации исходно повышенного уровня кальция [46].

Полученные результаты достигнуты на оригинальном препарате мебеверина – препарате Дюспаталин, однако не гарантируют достижения аналогичных результатов на фоне применения дженериков. По результатам сравнения профиля растворимости различных препаратов мебеверина (Дюспаталина, Ниаспама, Спарекса) отмечено, что растворение лекарственных средств в растворе с pH 4,5 было неэквивалентным: капсулы пролонгированного действия Ниаспам и Спарекс растворялись достоверно быстрее, чем референтный Дюспаталин, что объясняется различной технологией производства данных препаратов [47]. В капсулах Дюспаталина все действующее вещество расположено в отдельных гранулах, при этом в дженериках действующее вещество внутри капсулы содержится в виде порошка или смеси порошка и гранул. Безусловно, приведенные различия могут оказать влияние и на клинический результат [47].

## Заключение

Таким образом, при наличии у пациентов МАЖБП и билиарной коморбидности (сладж-синдрома, сформированных конкрементов в ЖП) представляется крайне рациональным подход сочетанной терапии больных препаратами Гептрал® 400 мг по 1–3 таблетки в день и Дюспаталин® 200 мг по 2 капсулы в день. При применении данной стратегии уже через 7–14 дней за счет вклада адеметионина наблюдаются снижение повышенной утомляемости, улучшение биохимических показателей (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, билирубина), а за счет вклада мебеверина снижается интенсивность болевого синдрома и диспепсии. При продолжении данной терапии в течение 1 мес адеметионин приводит к улучшению сонографического состояния печени, а мебеверин – к выраженному купированию болевого синдрома, улучшению состава желчи и нормализации ее оттока. При достижении 2 мес терапии адеметионин дополнительно способствует улучшению липидограммы, а за счет действия мебеверина устраняется нарушение стула и значимо повышаются показатели КЖ пациентов. При достижении терапии адеметионином 6 мес дополнительно снижаются индекс массы тела, объем талии, улучшаются когнитивные функции и уменьшается 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. При этом длительность приема мебеверина также не ограничена ввиду высокого профиля безопасности [34–36, 40, 42, 48]. Следовательно, в широко распространенных условиях коморбидности МАЖБП и ЖКБ терапия Гептрал® + Дюспаталин® представляется клинически целесообразной за счет взаимодополняющих клинических эффектов (рис. 1).

**Раскрытие конфликта интересов.** Автор заявляет об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны ООО «Эбботт Лэбораториз».

**Disclosure of conflict of interest.** The author declares no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by Abbott Laboratories.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. В.А. Ахмедов – концептуализация, управление проектом, методология, визуализация, курация данных, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria. V.A. Akhmedov – conceptualization, project administration, methodology, visualization, data curation, writing – original draft, review and editing.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнений.

**Funding source.** The paper was prepared with the financial support of the company Abbott Laboratories. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the author maintained the independence of opinion.

**Раскрытие информации об использовании ИИ.** При написании статьи ИИ не использовался.

**Disclosing the use of AI.** No AI was used when writing the article.

## Литература/References

- Khan RTY, Akbar N, Ismail H, et al. Factors Predictive of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Pakistani Population. *JHRR*. 2024;4(2):1122-218. DOI:10.61919/jhrr.v4i2.826
- Wang K, Liu Z, Tang R, et al. Gallstones in the Era of Metabolic Syndrome: Pathophysiology, Risk Prediction, and Management. *Cureus*. 2025;17(3):e80541. DOI:10.7759/cureus.80541
- Li H, Zhang C. Association between triglyceride-glucose index and gallstones: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2024;14(1):17778. DOI:10.1038/s41598-024-68841-6
- Xue Y, Xu J, Li M, Gao Y. Potential screening indicators for early diagnosis of NAFLD/MAFLD and liver fibrosis: Triglyceride glucose index-related parameters. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:951689. DOI:10.3389/fendo.2022.951689
- Chen J, Liu ZT, Lyu JT, Jiang GP. Impact of metabolic disorders on gallstone disease and perioperative recovery after laparoscopic cholecystectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2024;23(6):604-12. DOI:10.1016/j.hbpd.2024.08.001
- Chen L, Qiu W, Sun X, et al. Novel insights into causal effects of serum lipids and lipid-modifying targets on cholelithiasis. *Gut*. 2024;73(3):521-32. DOI:10.1136/gutjnl-2023-330784
- Zhang Y, Duan R, Chen X, Wei L. Blood pressure, gallstones, and age at first cholecystectomy in U.S. adults: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2025;25(1):65. DOI:10.1186/s12876-025-03641-4
- Guzik TJ, Nosalski R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(6):396-416. DOI:10.1038/s41569-023-00964-1
- Yuan M, He J, Hu X, et al. Hypertension and NAFLD risk: Insights from the NHANES 2017–2018 and Mendelian randomization analyses. *Chin Med J (Engl)*. 2024;137(4):457-64. DOI:10.1097/CM9.0000000000002753
- Gu Y, Zhou Z, Zhao X, et al. Inflammatory burden index (IBI) and body roundness index (BRI) in gallstone risk prediction: insights from NHANES 2017–2020. *Lipids Health Dis*. 2025;24(1):63. DOI:10.1186/s12944-025-02472-2
- Zhu H, Jin L, Zhang Z, et al. Oxidative balance scores and gallstone disease: mediating effects of oxidative stress. *Nutr J*. 2025;24(1):4. DOI:10.1186/s12937-025-01073-0
- Li Y, Wang L, Yi Q, et al. Regulation of bile acids and their receptor FXR in metabolic diseases. *Front Nutr*. 2024;11:1447878. DOI:10.3389/fnut.2024.1447878
- Dang Y, Wang Y, Wei J, et al. 25-Hydroxycholesterol inhibits Hantavirus infection by reprogramming cholesterol metabolism. *Free Radic Biol Med*. 2024;224:232-45. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2024.08.029
- Dorvash MR, Khoshnood MJ, Saber H, et al. Metformin treatment prevents gallstone formation but mimics porcelain gallbladder in C57Bl/6 mice. *Eur J Pharmacol*. 2018;833:165-72. DOI:10.1016/j.ejphar.2018.06.002
- Hu X, Bin Xu Q, Shao GZ, et al. Gut microbiota, circulating metabolites, and gallstone disease: a Mendelian randomization study. *Front Microbiol*. 2024;15:1336673. DOI:10.3389/fmicb.2024.1336673
- Dong Q, Wang Z, Hu N, et al. Total Iridoid Glycosides from *Swertia mussootii* Franch. Alleviate Cholestasis Induced by  $\alpha$ -Naphthyl Isothiocyanate through Activating the Farnesoid X Receptor and Inhibiting Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19):10607. DOI:10.3390/ijms251910607
- Simbrunner B, Hofer BS, Schwabl P, et al. FXR-FGF19 signaling in the gut-liver axis is dysregulated in patients with cirrhosis and correlates with impaired intestinal defence. *Hepatol Int*. 2024;18(3):929-42. DOI:10.1007/s12072-023-10636-4
- Song KH, Li T, Owsley E, et al. Bile acids activate fibroblast growth factor 19 signaling in human hepatocytes to inhibit cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase gene expression. *Hepatology*. 2009;49(1):297-305. DOI:10.1002/hep.22627
- Liu J, Hu Z, Bo D, et al. Predictive role of insulin resistance surrogates in gallstone disease. *Medicine*. 2025;104(14):e41478. DOI:10.1097/md.00000000000041478
- Dang K, Wang X, Hu J, et al. The association between triglyceride-glucose index and its combination with obesity indicators and cardiovascular disease: NHANES 2003–2018. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):8. DOI:10.1186/s12933-023-02115-9
- Yuan S, Lu Y, Xiao Z, Ma S. Body Mass Index mediates the relationship between estimated glucose disposal rate and gallstones. *Sci Rep*. 2025;15(1):2214. DOI:10.1038/s41598-025-86708-2
- Stefanakis K, Upadhyay J, Ramirez-Cisneros A, et al. Leptin physiology and pathophysiology in energy homeostasis, immune function, neuroendocrine regulation and bone health. *Metabolism*. 2024;161:156056. DOI:10.1016/j.metabol.2024.156056
- Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;8(108):27-33 [Livzan MA, Lapteva IV, Miller TS. Role of leptina in leptinorezistentnosti v formirovanii nealkogol'noi zhirovoi bolezni pečeni u lits s ozhireniem i izbytochnoi massoi tela. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2014;8(108):27-33 (in Russian)].
- Wen J, Jiang Y, Lei Z, et al. Leptin Influence Cholelithiasis Formation by Regulating Bile Acid Metabolism. *Türk J Gastroenterol*. 2021;32(1):97-105. DOI:10.5152/tjg.2020.19594
- He S, Li L, Yao Y, et al. Bile acid and its bidirectional interactions with gut microbiota: a review. *Critical Reviews in Microbiology*. 2023;50(5):684-701. DOI:10.1080/1040841x.2023.2262020
- Won TH, Arifuzzaman M, Parkhurst CN, et al. Host metabolism balances microbial regulation of bile acid signalling. *Nature*. 2025;638(8049):216-24. DOI:10.1038/s41586-024-08379-9
- Wang B, Han D, Hu X, et al. Exploring the role of a novel postbiotic bile acid: Interplay with gut microbiota, modulation of the farnesoid X receptor, and prospects for clinical translation. *Microbiol Res*. 2024;287:127865. DOI:10.1016/j.micres.2024.127865
- Carvalho MB, Jorge GMCP, Zanardo LW, et al. The role of FGF19 in metabolic regulation: insights from preclinical models to clinical trials. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2024;327(3):E279-29. DOI:10.1152/ajpendo.00156.2024
- Peng Y, Wang S, Zhang Y, et al. Effects of bile acids on the growth, composition and metabolism of gut bacteria. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2024;10(1):12. DOI:10.1038/s41522-024-00566-w
- Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020;51:102590. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.11.051
- Shi Y, Fan J. Therapeutic developments in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Chinese Medical Journal*. 2022;135(9):1009-108. DOI:10.1097/cm9.0000000000002091
- Freeman MH, Mullen MG, Friel CM. The Progression of Cholelithiasis to Gallstone Ileus: Do Large Gallstones Warrant Surgery? *J Gastrointest Surg*. 2016;20(6):1278-80. DOI:10.1007/s11605-016-3096-0
- Ronborg SN, Qayyum F, Lauridsen BK, et al. Repurposing statin treatment for the prevention of gallstone disease. *Atherosclerosis*. 2025;409:120507. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2025.120507
- Drapkina O, Ivashkin V. 1284 S-ademetionine (same) and simvastatin in patients with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Journal of Hepatology*. 2012;56:S507. DOI:10.1016/s0168-8278(12)61296-3
- Boming L. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. *Chinese Hepatol*. 2011;16(4):350-1.
- Яковлев А.Ю., Зайцев Р.Р., Семенов В.Б., и др. Лекарственная коррекция оттока желчи у больных злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014;19(3):81-5 [Jakovlev Alu, Zaitsev RR, Semenov VB, et al. Lekarstvennaia korrektsiia otтока zhelchi u bol'nykh zlokachestvennymi novoobrazovaniiami zhelchevyvodiaschikh protokov. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*. 2014;19(3):81-5 (in Russian)].
- Liao KF, Chuang HY, Lai SW. Metformin Use Correlates with Reduced Risk of Gallstones in Diabetic Patients: A 12-Year Follow-up Study. *Front Pharmacol*. 2017;8:765. DOI:10.3389/fphar.2017.00765

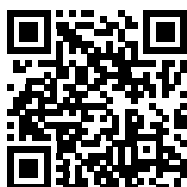
38. Mulliri A, Menahem B, Alves A, Dupont B. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones and subsequent cholecystectomy after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol*. 2022;57(8):529-39. DOI:10.1007/s00535-022-01886-4
39. Желчнокаменная болезнь. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/877\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/877_1). Ссылка активна на 29.09.2025 [Zhelchnokamennaya bolezn'. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2024. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/877\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/877_1). Accessed: 29.09.2025 (in Russian)].
40. Маев И.В., Бордин Д.С., Ильчишина Т.А., Кучерявый Ю.А. Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей. *Медицинский Совет*. 2021;(15):122-34 [Maev IV, Bordin DS, Ilchishina TA, Kucheryavyy YA. The biliary continuum: an up-to-date look at biliary tract diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):122-34 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701x-2021-15-122-134
41. Ливзан М.А. Болевой синдром в гастроэнтерологии – алгоритм терапии. *Медицинский совет*. 2010;(3-4):69-71 [Livzan MA. Pain syndrome in gastroenterology – an algorithm of therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2010;(3-4):69-71 (in Russian)].
42. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Цуканов В.В., и др. Результаты проспективной наблюдательной программы «Одиссей»: эффективность мебеверина у пациентов с постхолецистэктомическими спазмами. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):40-7 [Maev IV, Kucheryavyy YA, Tsukanov VV, et al. Effectiveness of mebeverine in patients with post-cholecystectomy gastrointestinal spasm: results of prospective observational program "Odyssey". *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2018;90(8):40-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890840-47
43. Popover JL, Oulton ZW, Brown ZG, et al. Biliary Dyskinesia – Is It Real? *JSLs*. 2025;29(1):e2024.00053. DOI:10.4293/jsls.2024.00053
44. Дехнич Н.Н. Современные спазмолитики в гастроэнтерологии. *Врач*. 2011;(6):47-51 [Dekhnich NN. Sovremennyye spazmolitiki v gastroenterologii. *Vrach*. 2011;(6):47-51 (in Russian)].
45. Маев И.В., Самсонов А.А., Ульянкина Е.В., и др. Оценка эффективности мебеверина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункции желчевыводящих путей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2007;(2):120-5 [Maev IV, Samsonov AA, Uliankina EV, et al. Otsenka effektivnosti mebeverina v kompleksnoi terapii khronicheskogo beskamennogo kholetsistita i disfunktsii zhelchevyvodiyashchikh putei. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2007;(2):120-5 (in Russian)].
46. Максимов В.А., Бунтин С.В., Каратаев С.А., и др. Дюспаталин при физико-химической стадии желчнокаменной болезни. *Врач*. 2003;(5):47-9 [Maksimov VA, Buntin SV, Karataev SA, et al. Diuspatalin pri fiziko-khimicheskoi stadii zhelchnokamennoi boleznii. *Vrach*. 2003;(5):47-9 (in Russian)].
47. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты применения пролонгированных форм мебеверина гидрохлорида. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(9):134-42 [Ramenskaya GV, Shokhin IE, Simanenkov VI, Tihonov SV. Prolonged-release dosage forms of mebeverine hydrochloride: clinical pharmacological and pharmaceutical aspects. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(9):134-42 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-157-9-134-141
48. Хисматуллина Г.Я., Волевач Л.В. Клиническая эффективность Дюспаталина при патологии билиарного тракта. *Фарматека*. 2012;13(246):113-7 [Khisमतullina GA, Volevach LV. Klinicheskaya effektivnost' Diuspatalina pri patologii biliarnogo trakta. *Farmateka*. 2012;13(246):113-7 (in Russian)].

### Информация об авторе / Information about the author

✉ **Ахмедов Вадим Адильевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ, врач-гастроэнтеролог БУЗОО КДЦ. E-mail: v\_akhmedov@mail.ru

✉ **Vadim A. Akhmedov** – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University, Clinical Diagnostic Center. E-mail: v\_akhmedov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7603-8481

Статья поступила в редакцию / Submitted: 14.10.2025  
Поступила после рецензирования / Revised: 29.11.2025  
Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025



OMNIDOCTOR.RU