



# Актуальные аспекты прогноза, дифференциального диагноза и спазмолитической терапии при желчнокаменной болезни

В.В. Цуканов\*, Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация

**Цель:** проанализировать актуальные аспекты прогноза, дифференциального диагноза и спазмолитической терапии при желчнокаменной болезни.

**Основные положения.** Распространенность желчнокаменной болезни в Российской Федерации остается достаточно высокой. Холелитиаз ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями и с высоким риском онкологических заболеваний, в том числе рака желудка, печени, почек и рака желчного пузыря. Ряд исследований подчеркивает ассоциацию наличия и размеров полипов в желчном пузыре с раком желчного пузыря. Современная парадигма билиарной патологии постулирует, что сочетанное действие полиморфизма *Lith*-генов, нарушений моторики, хронического воспаления и метаболических факторов инициируют холелитогенез, в свою очередь, стимулирующий развитие хронического холецистита, что способно приводить к канцерогенезу в желчном пузыре. Абдоминальная боль с преимущественной локализацией в правом подреберье служит ведущим проявлением дискинезии желчевыводящих путей, хронического холецистита и холелитиаза. Для купирования билиарной боли целесообразно назначение спазмолитиков. В клинических исследованиях было показано, что применение селективного спазмолитика мебеверина у больных с заболеваниями желчевыводящих путей эффективно купирует боль в правом подреберье, улучшает функциональное состояние билиарного тракта и, опосредованно, приводит к элиминации билиарного сладжа.

**Заключение.** Желчнокаменная болезнь служит ключевой нозологической формой билиарного континуума, с последовательным развитием патогенетически связанных заболеваний билиарного тракта. Лечение заболеваний билиарной системы должно быть направлено на купирование билиарной боли, восстановление моторики желчевыводящих путей и нормализацию физико-химических свойств желчи.

**Ключевые слова:** холелитиаз, желчнокаменная болезнь, полипы желчного пузыря, рак желчного пузыря, спазмолитики, мебеверин

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Актуальные аспекты прогноза, дифференциального диагноза и спазмолитической терапии при желчнокаменной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):41–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-41-48>

## Current Aspects of Prognosis, Differential Diagnosis, and Spasmolytic Therapy in Gallstone Disease

Vladislav V. Tsukanov\*, Julia L. Tonkikh, Alexander V. Vasyutin

Research Institute of Medical Problems of the North — Affiliated Branch of the Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Aim:** to analyze current aspects of prognosis, differential diagnosis, and spasmolytic therapy in gallstone disease.

**Key points.** The prevalence of gallstone disease in the Russian Federation remains considerably high. Cholelithiasis is associated with cardiovascular disorders and an increased risk of malignancies, including gastric, hepatic, renal, and gallbladder cancer. Several studies emphasize the correlation between the presence and size of gallbladder polyps and the development of gallbladder carcinoma. The current paradigm of biliary pathology postulates that the combined influence of *Lith* gene polymorphisms, motility disorders, chronic inflammation, and metabolic factors initiates lithogenesis, which in turn promotes chronic cholecystitis and may contribute to gallbladder carcinogenesis. Abdominal pain predominantly localized in the right upper quadrant is the leading clinical manifestation of biliary dyskinesia, chronic cholecystitis, and cholelithiasis. Spasmolytic therapy is considered appropriate for the relief of biliary pain. Clinical studies have demonstrated that the use of the selective spasmolytic agent mebeverine in patients

with biliary tract disorders effectively alleviates right upper quadrant pain, improves functional status of the biliary tract, and indirectly facilitates the elimination of biliary sludge.

**Conclusion.** Gallstone disease represents a key nosological entity within the biliary continuum, characterized by the sequential development of pathogenetically related disorders of the biliary tract. Management of biliary system disorders should focus on relieving biliary pain, restoring motility of the biliary tract, and normalizing the physico-chemical properties of bile.

**Keywords:** cholelithiasis, gallstone disease, gallbladder polyps, gallbladder cancer, spasmolytics, mebeverine

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Tsukanov V.V., Tonkikh Ju.L., Vasyutin A.V. Current Aspects of Prognosis, Differential Diagnosis, and Spasmolytic Therapy in Gallstone Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):41–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-41-48>

## Введение

Представления о прогнозе желчнокаменной болезни (ЖКБ) претерпели существенные изменения, что, с одной стороны, связано с развитием осложнений этого заболевания, особенно в определенных группах пациентов, а с другой стороны, обусловлено данными об увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний и новообразований различной локализации [1]. Наблюдение за 86 тыс. женщин и 44 тыс. мужчин в течение 32 лет показало увеличение общей смертности от рака различной локализации и сердечно-сосудистых заболеваний в группе лиц с билиарной патологией [2]. При длительном наблюдении за когортой, включавшей 239 799 участников, оказалось, что наличие желчных камней ассоциировано с высоким риском рака желудка (отношение шансов (ОШ) — 2,54), рака печени и желчных путей (ОШ — 2,46), рака почек (ОШ — 2,04) и рака желчного пузыря (ОШ — 2,23) [3]. В метаанализе 51 исследования, объединившего 13 млн пациентов, у пациентов с холелитиазом продемонстрировано достоверное увеличение риска рака различной локализации (ОШ — 1,43), рака желудка и колоректального рака (ОШ — 1,28), рака печени, поджелудочной железы и желчных путей (ОШ — 1,84) [4].

Пожилые и коморбидные пациенты с заболеваниями желчевыводящих путей представляют особую группу. Выбор тактики ведения осложнений ЖКБ у этих пациентов до сих пор является сложной проблемой [5–7].

### Распространенность желчнокаменной болезни

Частота ЖКБ в Западной Европе и Северной Америке составляет около 15–20 % [8, 9]. В метаанализе 2024 г., посвященном изучению глобальной эпидемиологии холелитиаза, было проанализировано 115 исследований, включавших более 32 млн пациентов. Глобальная распространенность желчных камней составила 6,1 % (у женщин — 7,6 %, у мужчин — 5,4 %). Частота ЖКБ повсеместно выше у лиц старшего возраста [10]. В наших исследованиях, выполнявшихся с соблюдением эпидемиологических критериев, распространенность холелитиаза у европейцев Эвенкии и Хакасии оказалась на уровне 8,8 и 7,2 %, а у коренных

жителей эти показатели составляли в Эвенкии 1,5 %, в Хакасии — 3,4 %, в Тыве — 7,3 %. Мы сделали вывод о выраженном влиянии генетических факторов на частоту заболевания [11–13].

### Желчнокаменная болезнь как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

В последнее время в ряде работ исследуется ассоциация холелитиаза с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Высокие показатели кардиометаболического индекса значимо ассоциированы с высокой частотой холелитиаза [14]. В метаанализ 2025 г. были отобраны 22 исследования, в которых изучено около 7,5 млн пациентов. Сделан вывод о том, что ЖКБ ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний ( $p < 0,001$ ) [15]. Еще один метаанализ 2025 г. (21 исследование и более 2 млн участников) продемонстрировал, что при ЖКБ относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний составляет 1,46 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,32–1,63;  $p < 0,001$ ) [16].

### Желчнокаменная болезнь как фактор риска рака желчного пузыря

Значительное внимание привлекает исследование взаимосвязи между холелитиазом и раком желчных путей. В метаанализе 23 когортных исследований, выполненных в Азии, Европе и Америке, наличие желчных камней увеличивало риск рака желчного пузыря в 7,3 раза. Размер камней более 1 см и количество желчных камней прямо ассоциированы с раком желчных путей [17]. Метаанализ 10 исследований показал, что рак желчного пузыря выявляется как неожиданная находка после холецистэктомии, выполненной по поводу доброкачественного заболевания желчных путей, при 0,19–1,6 % лапароскопических холецистэктомий (в среднем — в 0,365 % случаев операций). Чаще рак желчного пузыря обнаруживается у лиц с солитарными и большими конкрементами и при утолщении стенки (особенно локальном) этого органа. Эти данные нацеливают на более тщательное предоперационное обследование пациентов [18].

Ряд исследований подчеркивает ассоциацию наличия и размеров полипов в желчном пузыре с раком желчного пузыря [19, 20].

Рак желчного пузыря не является частым злокачественным новообразованием: по первичной заболеваемости он занимает 22-е ранговое место в мире с показателем 2,1 на 100 тыс. населения (<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>). По данным онкологических регистров из 68 стран мира, наиболее значительные показатели заболеваемости раком желчного пузыря регистрируются среди коренного населения Америки (в Чили — 27 на 100 тыс. населения) [21], в Северной Индии (21,5 на 100 тыс.) [22] и южном Пакистане (11,3 на 100 тыс.) [23]. В России, по данным Федеральной службы государственной статистики, заболеваемость раком желчного пузыря в 2019 г. составила среди мужчин 1,4 на 100 тыс. мужского населения, а среди женщин — 2,5 на 100 тыс. женского населения [24]. Изучение вклада ЖКБ в заболеваемость раком желчного пузыря в России служит актуальным направлением исследований.

### Патогенез желчнокаменной болезни

Наиболее разработанной патогенетической концепцией ЖКБ является модель развития холестеринового холелитиаза. Этапной работой в этой области является исследование W.H. Admirand и D.M. Small, предложивших физико-химическую концепцию, согласно которой при избытке в желчи холестерина и недостатке желчных кислот и фосфолипидов образуются желчные конкременты [25]. В середине 1990-х годов стало очевидно, что объяснять инициацию холелитогенеза только метаболическими процессами невозможно. Было показано, что первым этапом камнеобразования является белковая преципитация, в большинстве случаев детерминированная воспалением в желчном пузыре и нарушением двигательной активности желчевыводящих путей. К концу 1990-х годов было достигнуто сближение метаболической и инфекционных теорий патогенеза холелитиаза [26].

В 2005 г. было опубликовано исследование 43 141 пары близнецов, которое показало, что генетические факторы вносят существенный вклад в развитие холелитиаза в сравнении с фенотипическим влиянием [27]. В этом же году F. Lammert и D.Q. Wang предложили парадигму патогенеза при холестериновом холелитиазе: сочетание действия полиморфизма определенных генов (*Lith*-генов), изменений функциональной активности желчевыводящих путей, хронического воспаления и метаболических факторов инициируют литогенез, в свою очередь стимулирующий развитие хронического холецистита, что способно приводить к канцерогенезу в желчном пузыре [28]. Примерно в этот период времени в России стала популярной концепция, предложенная Х.Х. Мансуровым, которая постулирует, что развитие холелитиаза идет

через стадии дискинезии желчевыводящих путей (желчного пузыря и сфинктера Одди), развития хронического холецистита, предкаменной стадии образования литогенной желчи и формирования желчных камней [29]. С нашей точки зрения, вышеперечисленные взгляды не носят противоречивый характер и взаимно дополняют друг друга.

Существенную роль в патогенезе заболеваний желчевыводящих путей имеет микробиота желчи и кишечная микробиота. Исследования показывают ключевое значение нарушения кишечной проницаемости, изменения микробной представленности и биоразнообразия при ЖКБ и других билиарных заболеваниях, включая рак желчного пузыря и холангиокарциному [30, 31]. По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с бессимптомной ЖКБ фекальная микробиота преобладала количественно, но разнообразие ее было обеднено. Зарегистрировано относительное преобладание *Firmicutes* со снижением представленности *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. У пациентов с желчными камнями, гипертонией, неалкогольной жировой болезнью печени и ИМТ  $\geq 24$  по сравнению с контрольной группой, не отличавшейся по показателям ИМТ, были выявлены разные показатели по 15 видам микроорганизмов, в том числе сниженная представленность неклассифицируемых *Lactobacillales* [32]. Наряду со снижением *Bacteroidetes* у пациентов с ЖКБ установлено увеличение представленности *Desulfovibrionales*. Лабораторным мышам была произведена фекальная трансплантация *Desulfovibrionales* от пациентов с холелитиазом, и у 73 % лабораторных животных сформировались камни желчного пузыря. Продemonстрировано, что высокие показатели *Desulfovibrionales* связаны с усилением продукции вторичных желчных кислот в слепой кишке и повышением их гидрофобности, что способствует реабсорбции холестерина в кишечнике. Продукт метаболизма *Desulfovibrionales* ( $H_2S$ ) индуцирует печеночные фарнезоидные рецепторы (FXR) и ингибирует экспрессию CYP7A1, что приводит к повышению синтеза желчных кислот, перенасыщению холестерином и формированию камней желчного пузыря. У мышей, носителей *Desulfovibrionales*, наблюдалась индукция печеночной экспрессии транспортеров холестерина Abcg5/g8, что также способствует желчной секреции холестерина [33].

### Диагноз и дифференциальный диагноз желчнокаменной болезни

Современные принципы диагностики заболеваний желчевыводящих путей изложены в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по ведению пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей [34], ЖКБ [35] и холециститу [36], опубликованных в 2024 г. под эгидой РГА, Российского общества хирургов и ассоциации «Эндоскопическое общество «РЭнДО»».

Диагностика заболеваний желчевыводящих путей определяется комплексом клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

Типичным клиническим проявлением заболеваний желчевыводящих путей является билиарная боль, локализуемая чаще всего в правом подреберье. Ключевыми признаками билиарной боли при функциональной дискинезии желчного пузыря и сфинктера Одди служат интенсивность, превышающая 5 баллов по визуально-аналоговой шкале; локализация в эпигастральной области и правом подреберье; возникновение независимо от положения тела и дефекации; неэффективность антацидов и антисекреторных препаратов; отсутствие непосредственной связи с приемом пищи; частое возникновение в ночные часы; появление сопутствующих тошноты и рвоты, не облегчающих боль; иррадиация в правое плечо и правую руку [37]. При функциональных билиарных расстройствах не развивается классическая билиарная колика. Высказывается предположение, что дискинезия желчного пузыря может служить фоном для развития ЖКБ. Сходство факторов риска, патофизиологических механизмов (значение литогенной желчи) и симптомов делает такую возможность вероятной, хотя объективных клинических исследований, доказывающих эту гипотезу, нет [38].

Дифференциальный диагноз, при котором функциональный характер боли может быть установлен лишь при исключении органических причин, имеет принципиальное значение [35–38]. Присоединение воспаления у лиц с некалькулезным или калькулезным холециститом сопровождается изменением интенсивности и времени приступа боли, ее ассоциацией с патоморфологическими изменениями желчного пузыря, наличием осложнений.

Таким образом, важно определить наличие воспаления в билиарной системе. Его лабораторным подтверждением в клиническом анализе крови служат повышенная скорость оседания эритроцитов и лейкоцитоз. Маркером воспаления в биохимическом анализе крови служит увеличение уровня С-реактивного белка. Обструкция желчных путей проявляется выраженным холестатическим синдромом с желтухой, гипербилирубинемией, подъемом щелочной фосфатазы и гамма-глутамил-транспептидазы. Признаками воспаления при ультразвуковом сканировании органов брюшной полости (УЗИ) при холецистите являются утолщение стенки желчного пузыря выше нормативных значений (более 3–4 мм), ее неравномерное увеличение, отек, расслоение или уплотнение, а также изменение функциональной способности желчного пузыря к сокращению [35, 36]. По данным метаанализа 40 исследований, включавших 8652 пациента, УЗИ служит надежным методом диагностики острого холецистита с чувствительностью 71 % (95% ДИ: 69–72 %) и специфичностью 85 % (95% ДИ: 84–86 %) [39].

Мы считаем рациональным обратить внимание на особенности диагностики рака и полипов желчного пузыря.

В 2021 г. Японское общество гепато-билиарно-панкреатической хирургии (Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, JSHBPS) опубликовало рекомендации по ведению больных с раком билиарного тракта. Мы приводим некоторые положения этого консенсуса [40]. Симптомы при раке желчного пузыря не являются специфичными и включают боль в правом подреберье, желтуху, тошноту, рвоту и потерю веса. У значительного числа пациентов рак обнаруживают случайно при УЗИ органов брюшной полости или во время холецистэктомии по поводу ЖКБ. УЗИ обладает высокой специфичностью и чувствительностью и должно быть выполнено в качестве первого шага у пациентов с подозрением на рак желчевыводящих путей. В качестве второго шага в диагностике рака желчного пузыря полезна компьютерная томография (КТ) для оценки локализации и распространения опухоли. Однако чувствительность КТ-исследования при опухолях T1 относительно низкая. Магнитно-резонансная томография, включая магнитно-резонансную холангиопанкреатографию, также помогает оценить распространение опухоли на пузырный проток и общий желчный проток. В качестве третьего шага предлагается эндоскопическая сонография (эндоУЗИ) с более высокой чувствительностью, специфичностью и точностью, чем УЗИ брюшной полости и КТ. ЭндоУЗИ повышает качество диагностики, позволяя более точно оценить местоположение и степень распространения опухоли. Прямая холангиография с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и пероральная холангиоскопия помогают оценить распространение опухоли на пузырный проток и общий желчный проток. Позитронная эмиссионная томография и позитронная эмиссионная компьютерная томография полезны для обнаружения лимфатических узлов, отдаленных метастазов и рецидивов [40].

С учетом того, что одним из предикторов рака желчного пузыря являются полипы желчного пузыря, мы сочли возможным представить в рамках данной статьи некоторые положения рекомендаций по ведению пациентов с полипами желчного пузыря, разработанные Европейским обществом желудочно-кишечной и абдоминальной радиологии (European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, ESGAR), Европейской ассоциацией эндоскопической хирургии и других интервенционных методов (European Association for Endoscopic Surgery, EAES), Международным обществом пищеварения Европейской федерации хирургии (European Federation — International Society for Digestive Surgery, EFISDS) и Европейского общества эндоскопистов по желудочно-кишечным заболеваниям (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE), опубликованные в 2022 г. [41].



Первичное исследование полипов желчного пузыря должно проводиться с помощью УЗИ органов брюшной полости. Рутинное использование других методов визуализации в настоящее время не рекомендуется. В центрах с соответствующим опытом и ресурсами альтернативные методы визуализации (например, контрастное и эндоскопическое ультразвуковое исследование) могут быть полезны для облегчения принятия решений в сложных случаях [41].

#### **Спазмолитики в ведении пациентов с желчнокаменной болезнью и функциональными билиарными расстройствами**

Назначение спазмолитиков для купирования билиарной боли служит обоснованной стратегией при ведении пациентов с ЖКБ и функциональными билиарными расстройствами [34–37].

Мебеверин — препарат с селективным действием, который нормализует моторику желудочно-кишечного тракта и желчевыводящей системы благодаря двойному механизму действия. С одной стороны, это миотропный спазмолитик, блокирующий натриевые каналы гладкомышечных клеток, с другой — умеренный прокинетики, что осуществляется через блокирование депо  $\text{Ca}^{2+}$ , ограничение выхода  $\text{K}^{+}$  из клетки и предотвращение развития гипотонии гладких мышц. Мебеверин избирательно действует на билиарный тракт и кишечник, не влияя на холинергическую систему, что исключает системный эффект при его применении. Это в свою очередь дает возможность длительно применять мебеверин у различных категорий больных.

Эффективность и безопасность мебеверина при ведении пациентов с ЖКБ продемонстрирована в отечественных клинических исследованиях. У пациентов с холелитиазом билиарная боль после курса Дюспаталина полностью исчезла у 85 % и значительно уменьшилась по продолжительности и интенсивности у 15 %. Одновременно исчезли или уменьшились такие симптомы, как тошнота и горечь во рту. У двух третей обследованных пациентов дуоденогастральный рефлюкс был верифицирован при проведении 24-часовой рН-метрии, и при контрольном исследовании после курса мебеверина его проявления уменьшились у половины из них [42]. Сочетанная терапия урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) с мебеверин в течение 8 недель лечения продемонстрировала лучший эффект по сравнению с монотерапией УДХК у пациентов с билиарным сладжем и нарушением двигательной функции желчного пузыря, так как привела к купированию билиарной боли у всех пациентов по сравнению с 70 % пролеченных монотерапией (УДХК) и к элиминации билиарного сладжа у 95 % пациентов по сравнению с 80 % [43]. В смешанной группе пациентов с холелитиазом, холецистэктомией в анамнезе и функциональными билиарными

расстройствами, треть которых составляли пациенты с желчнокаменной болезнью, билиарную боль по интенсивности оценивали по четырехбалльной шкале. Курс Дюспаталина привел к купированию боли у всех пациентов, причем сроки купирования высокоинтенсивной боли были в два раза короче при назначении мебеверина по сравнению с дротаверином. Положительные функциональные изменения были зафиксированы на фоне мебеверина и при гепатобилиосцинтиграфии [44].

Одной из проблем ведения пациентов с ЖКБ служит возможность развития симптомов, связанных с проведением холецистэктомии. Хирургическое лечение желчнокаменной болезни неоднозначно сказывается на персистировании дооперационных гастроинтестинальных абдоминальных симптомов (в том числе симптомов синдрома раздраженного кишечника) после оперативного вмешательства, а также возможно их появление *de novo* после холецистэктомии. Следует выделить результаты мультицентрового исследования «Одиссей», в ходе которого в 14 городах России были обследованы 218 пациентов с абдоминальной спастической болью в рамках «постхолецистэктомического синдрома». Изучали клинический ответ на терапию мебеверин в дозе 200 мг 2 раза в сутки через 2 и 6 недель лечения на основании оценки пациентом своего самочувствия как «симптомы отсутствуют» или «замечное улучшение» при использовании 5-балльной шкалы Лайкерта. Через 2 недели приема Дюспаталина полный ответ на терапию был получен у 50,5 % пациентов, через 6 недель терапии — у 79 % больных. Через 6 недель лечения регистрировалось значительное улучшение динамики показателей частоты стула, формы стула по Бристольской шкале и качества жизни [45].

Предложена концепция «билиарного континуума» — последовательного развития патогенетически связанных заболеваний желчевыводящих путей. Моторные функциональные нарушения и изменения физико-химических свойств желчи могут создавать условия для развития воспалительного процесса в желчном пузыре и потенцировать образование сладжа и/или формирование конкрементов в желчном пузыре. В этой связи одним из направлений современной терапии заболеваний билиарной системы является восстановление моторики желчевыводящих путей, для которого целесообразно применение спазмолитиков, подтвердивших высокую клиническую эффективность. Терапия мебеверин патогенетически обоснована, так как препарат нормализует моторику билиарного тракта и опосредованно улучшает физико-химические свойства желчи. Оптимальная длительность терапии билиарных заболеваний мебеверин составляет не менее 8 недель [46].

## Литература / References

- Krupa L., Portincasa P., Lammert F., Krawczyk M. Gallstones in the 21st century. *Pol Arch Intern Med.* 2025;135(1):16937. DOI: 10.20452/pamw.16937
- Zheng Y., Xu M., Heianza Y., Ma W., Wang T., Sun D., et al. Gallstone disease and increased risk of mortality: Two large prospective studies in US men and women. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(11):1925–31. DOI: 10.1111/jgh.14264
- Zhu Y., Shen L., Huo Y., Wan Q., Qin Y., Hu R., et al. Gallstones, cholecystectomy, and cancer risk: An observational and Mendelian randomization study. *Front Med.* 2025;19(1):79–89. DOI: 10.1007/s11684-024-1111-5
- Yu W., Zhou J., Luo J., Xia J., Li S., Xie L., et al. The associations between gallstone disease and pan-cancer incidence risk based on over 13 million participants. *Cancer Med.* 2025;14(9):e70857. DOI: 10.1002/cam4.70857
- Nassar Y., Richter S. Management of complicated gallstones in the elderly: Comparing surgical and non-surgical treatment options. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2019;7(3):205–11. DOI: 10.1093/gastro/goy046
- Mencarini L., Vestito A., Zagari R.M., Montagnani M. The diagnosis and treatment of acute cholecystitis: A comprehensive narrative review for a practical approach. *J Clin Med.* 2024;13(9):2695. DOI: 10.3390/jcm13092695
- Pesce A., Ramirez-Giraldo C., Arkoudis N.A., Ramsay G., Popivanov G., Gurusamy K., et al. Management of high-surgical-risk patients with acute cholecystitis following percutaneous cholecystostomy: Results of an international Delphi consensus study. *Int J Surg.* 2025;111(5):3185–92. DOI: 10.1097/JS9.0000000000002325
- European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
- Lammert F. Gallstones: The thing in itself. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2022;20(Suppl 1):57–72. DOI: 10.1002/cld.1269
- Wang X., Yu W., Jiang G., Li H., Li S., Xie L., et al. Global epidemiology of gallstones in the 21st century: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(8):1586–95. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.01.051
- Цуканов В.В. Распространенность и структура заболеваний желчевыводящих путей у сельского населения северных регионов Сибири. *Терапевтический архив.* 1997;69(2):30–2. [Tsukanov V.V. The prevalence and structure of biliary tract diseases in the rural population of northern regions of Siberia. *Terapevticheskii arkhiv.* 1997;69(2):30–2. (In Russ.)].
- Тонких Ю.Л., Цуканов В.В., Бронникова Е.П., Штыгашева О.В. Распространенность и факторы риска заболеваний желчевыводящих путей у коренных и пришлых жителей Хакасии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2013;118(3):89–91. [Tonkikh Yu.L., Tsukanov V.V., Bronnikova E.P., Shtygasheva O.V. Prevalence and risk factors of biliary tract diseases in native and alien residents of Khakassia. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk).* 2013;118(3):89–91. (In Russ.)].
- Тонких Ю.Л., Бронникова Е.П., Цуканов В.В. Распространенность и факторы риска заболеваний желчевыводящих путей у коренных жителей Тывы. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2014;58(5):42–5. [Tonkikh Yu.L., Bronnikova E.P., Tsukanov V.V. Prevalence and risk factors of biliary tract diseases in the aborigines of Tuva. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii.* 2014;58(5):42–5. (In Russ.)].
- Li J., Bai S.J. Cardiometabolic index as a predictor of gallstone incidence in U.S. adults: Insights from NHANES 2017–2020. *BMC Gastroenterol.* 2025;25(1):45. DOI: 10.1186/s12876-025-03642-3
- Hasan R., Allahbakhshi F., Shlyk A.D., Allahbakhshi K. Gallstones as a predictor of elevated cardiovascular disease risk: A meta-analysis and meta-regression of over 7.4 million participants. *PLoS One.* 2025;20(3):e0314661. DOI: 10.1371/journal.pone.0314661
- Rahimi R., Heidari-Soureshjani S., Sherwin C.M., Kasiri K., Rahimian G. The association between gallstone disease and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Rev Recent Clin Trials.* 2025;20(2):142–52. DOI: 10.2174/0115748871326450240926072451
- Huang D., Joo H., Song N., Cho S., Kim W., Shin A. Association between gallstones and the risk of biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health.* 2021;43:e2021011. DOI: 10.4178/epih.e2021011
- Kellil T., Chaouch M.A., Aloui E., Tormane M.A., Taieb S.K., Noomen F., et al. Incidence and preoperative predictor factors of gallbladder cancer before laparoscopic cholecystectomy: A systematic review. *J Gastrointest Cancer.* 2021;52(1):68–72. DOI: 10.1007/s12029-020-00524-7
- Riddell Z.C., Corallo C., Albazaz R., Foley K.G. Gallbladder polyps and adenomyomatosis. *Br J Radiol.* 2023;96(1142):20220115. DOI: 10.1259/bjr.20220115
- Pavlidis E.T., Galanis I.N., Pavlidis T.E. New trends in diagnosis and management of gallbladder carcinoma. *World J Gastrointest Oncol.* 2024;16(1):13–29. DOI: 10.4251/wjgo.v16.i1.13
- Bray F., Ferlay J., Laversanne M., Brewster D.H., Gombe Mbalawa C., Kohler B., et al. Cancer incidence in five continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer.* 2015;137(9):2060–71. DOI: 10.1002/ijc.29670
- Mathur P., Sathishkumar K., Chaturvedi M., Das P., Sudarshan K.L., Santhappan S., et al. Cancer statistics, 2020: Report from National Cancer Registry Programme, India. *JCO Glob Oncol.* 2020;6:1063–75. DOI: 10.1200/GO.20.00122
- Randi G., Franceschi S., La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer.* 2006;118(7):1591–602. DOI: 10.1002/ijc.21683
- Смелов П.А., Глотко О.Л., Иванова А.М., Игнатова Н.В., Мельникова Т.А., Никитина С.Ю. и др. Женщины и мужчины России. 2020: Статистический сборник. М., 2020. [Smelov P.A., Glotko O.L., Ivanova A.M., Ignatova N.V., Melnikova T.A., Nikitina S.Yu., et al. Women and men of Russia. 2020: Statistical collection. Moscow, 2020. (In Russ.)]. URL: <https://youthlib.mirea.ru/ru/reader/1358>
- Admirand W.H., Small D.M. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest.* 1968;47(5):1043–52. DOI: 10.1172/JCI105794
- Carey M.C. Pathogenesis of gallstones. *Am J Surg.* 1993;165(4):410–9. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80932-8
- Katsika D., Grjibovski A., Einarsson C., Lammert F., Lichtenstein P., Marschall H.U. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: A Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology.* 2005;41(5):1138–43. DOI: 10.1002/hep.20654
- Lammert F., Wang D.Q. New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. *Gastroenterology.* 2005;129(2):718–34. DOI: 10.1016/j.gastro.2004.11.017
- Мансуров Х.Х. О ведущих механизмах развития и прогрессирования холестеринового холелитиаза. *Клиническая медицина.* 1991;69(9):17–21. [Mansurov Kh.Kh. Underlying mechanisms in the development and progression of cholesterol cholelithiasis. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 1991;69(9):17–21. (In Russ.)].
- Meacci D., Bruni A., Cocquio A., Dell'Anna G., Mandarino F.V., Marasco G., et al. Microbial landscapes of the gut-biliary axis: Implications for benign and malignant biliary tract diseases. *Microorganisms.* 2025;13(9):1980. DOI: 10.3390/microorganisms13091980
- Wang H., Gong J., Chen J., Zhang W., Sun Y., Sun D. Intestinal microbiota and biliary system diseases. *Front*

- Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1362933. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1362933
32. Song S.T., Cai L.Y., Zeng X., Xie W.F. Gut microbial profile in asymptomatic gallstones. *Front Microbiol.* 2022;13:882265. DOI: 10.3389/fmicb.2022.882265
  33. Hu H., Shao W., Liu Q., Liu N., Wang Q., Xu J., et al. Gut microbiota promotes cholesterol gallstone formation by modulating bile acid composition and biliary cholesterol secretion. *Nat Commun.* 2022;13(1):252. DOI: 10.1038/s41467-021-27758-8
  34. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(3):63–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(3):63–80. (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
  35. Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов», Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация «Эндоскопическое общество «РЭнДО»». Желчнокаменная болезнь. Клинические рекомендации. 2024. [All-Russian Public Organization “Russian Society of Surgeons”, Russian Gastroenterological Association, Association “Endoscopic Society “REnDO”. Gallstone disease. Clinical guidelines. 2024. (In Russ.).] URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/877\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/877_1)
  36. Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов», Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Холецистит. Клинические рекомендации. 2024. [All-Russian public organization “Russian Society of Surgeons”, Russian Gastroenterological Association. Cholecystitis. Clinical guidelines. 2024. (In Russ.).] URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/819\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/819_1)
  37. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazzari E.S. Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology.* 2016:S0016-5085(16)00224-9. Online ahead of print. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
  38. Шульпекова Ю.О., Попова И.Р., Нечаев В.М. Функциональные заболевания желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь: анализ возможной взаимосвязи. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(4):94–103. [Shulpekova Yu.O., Popova I.R., Nechaev V.M. Functional disorders of the biliary tract and cholelithiasis: Analysis of a possible relationship. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(4):94–103. (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-4-94-103
  39. Huang S.S., Lin K.W., Liu K.L., Wu Y.M., Lien W.C., Wang H.P. Diagnostic performance of ultrasound in acute cholecystitis: A systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg.* 2023;18(1):54. DOI: 10.1186/s13017-023-00524-5
  40. Nagino M., Hirano S., Yoshitomi H., Aoki T., Uesaka K., Unno M., et al. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: The 3rd English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;28(1):26–54. DOI: 10.1002/jhbp.870
  41. Foley K.G., Lahaye M.J., Thoeni R.F., Soltes M., Dewhurst C., Barbu S.T., et al. Management and follow-up of gallbladder polyps: Updated joint guidelines between the ESGAR, EAES, EFISDS and ESGE. *Eur Radiol.* 2022;32(5):3358–68. DOI: 10.1007/s00330-021-08384-w
  42. Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Дюспаталин (мебеверин) в купировании болей при желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2002;3(2):2–3. [Ilchenko A.A., Selezneva E.Ya. Duspatalin (mebeverine) in the relief of pain in cholelithiasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2002;(3):2–3. (In Russ.).]
  43. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Значение билиарных дисфункций в патогенезе желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011;7:70–8. [Ilchenko A.A., Delyukina O.V. The importance of biliary dysfunctions in the pathogenesis of cholelithiasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2011;7:70–8. (In Russ.).]
  44. Трусов В.В., Зорина В.А. Экспертная оценка эффективности дюспаталина в лечении абдоминальной боли при билиарной патологии. *Проблемы экспертизы в медицине.* 2006;6(2(22)):45–7. [Trusov V.V., Zorina V.A. Expert evaluation of the effectiveness of duspatalin in the treatment of abdominal pain in biliary pathology. *Problems of expertise in medicine.* 2006;6(2(22)):45–7. (In Russ.).]
  45. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Цуканов В.В., Еремича Е.Ю., Андреев Д.Н., Абдулхаков С.Р. и др. Результаты проспективной наблюдательной программы «Одиссей»: эффективность мебеверина у пациентов с постхолецистэктомическими спазмами. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):40–7. [Maev I.V., Kucheraev Yu.A., Tsukanov V.V., Eremich E.Yu., Andreev D.N., Abdulkhakov S.R., et al. Effectiveness of mebeverine in patients with post-cholecystectomy gastrointestinal spasm: Results of prospective observational program “Odyssey”. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018;90(8):40–7. (In Russ.).] DOI: 10.26442/terarkh201890840-47
  46. Маев И.В., Бордин Д.С., Бакулин И.Г., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н., Ахмедов В.А. и др. Резолюция совета экспертов «Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей». *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(42):86–9. [Maev I.V., Bordin D.S., Bakulin I.G., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., Akhmedov V.A., et al. Medical council resolution — “The Biliary Continuum: An Up-To-Date Look at Biliary Tract Diseases”. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2022;18(42):86–9. (In Russ.).] DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-42-86-89

### Сведения об авторах

**Цуканов Владислав Владимирович\*** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”».

Контактная информация: [gastro@impn.ru](mailto:gastro@impn.ru);  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

### Information about the authors

**Vladislav V. Tsukanov\*** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of Digestive System Pathology of Adults and Children, Research Institute of Medical Problems of the North — Affiliated Branch of the Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Contact information: [gastro@impn.ru](mailto:gastro@impn.ru);  
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>



**Тонких Юлия Леонгардовна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»». Контактная информация: tjulia@bk.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>

**Васютин Александр Викторович** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»». Контактная информация: alexander\_vasyutin@mail.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>

### Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели статьи, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

**Julia L. Tonkikh** — Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Clinical Department of Digestive System Pathology of Adults and Children, Research Institute of Medical Problems of the North — Affiliated Branch of the Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Contact information: tjulia@bk.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>

**Alexander V. Vasyutin** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Clinical Department of Digestive System Pathology of Adults and Children, Research Institute of Medical Problems of the North — Affiliated Branch of the Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Contact information: alexander\_vasyutin@mail.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>

### Authors' contributions

All authors made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the article, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Поступила: 13.08.2025 Принята: 28.09.2025 Опубликовано: 31.10.2025  
Submitted: 13.08.2025 Accepted: 28.09.2025 Published: 31.10.2025