



УДК 616.366–003.7

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПРИРОДА ЖЕЛЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ГИПОТЕЗА)

Клабуков И. Д., Красильникова О. А., Люндуп А. В., Дюжева Т. Г.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт регенеративной медицины (Москва, Россия)

IMMUNOLOGICAL CAUSES OF GALLSTONE DISEASE (ORIGINAL HYPOTHESIS)

Klabukov I. D., Krasilnikova O. A., Lyundup A. V., Dyuzheva T. G.

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Institute for regenerative medicine (Moscow, Russia)

Для цитирования: Клабуков И. Д., Красильникова О. А., Люндуп А. В., Дюжева Т. Г. Иммунологическая природа желчекаменной болезни (гипотеза). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6): 134–142.

For citation: Klabukov I. D., Krasilnikova O. A., Lyundup A. V., Dyuzheva T. G. Immunological causes of gallstone disease (original hypothesis). Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;154(6): 134–142.

Клабуков Илья Дмитриевич
Klabukov Ilya D.
ilya.klabukov@gmail.com

Клабуков И. Д. — научный сотрудник отдела передовых клеточных технологий

Красильникова О. А. — студент 1-го года магистратуры

Люндуп А. В. — заведующий отделом, к.м.н.

Дюжева Т. Г. — кафедра госпитальной хирургии, профессор, д.м.н.

Klabukov I. D. — Researcher

Krasilnikova O. A. — Trainee

Lyundup A. V. — Head of Advanced Cell Technologies Department, PhD, MD;

Dyuzheva T. G. — Chair of hospital surgery, Professor, PhD, MD.

Резюме

Камнеобразование в желчных путях является комплексным заболеванием, причины возникновения которого остаются не до конца изученными и, в основном, ассоциированными с метаболическими расстройствами. Последние научные данные позволяют по-новому взглянуть на проблему, выдвинув гипотезу о камнеобразовании как о защитной иммунологической реакции организма, направленной на изоляцию экзогенных микроорганизмов и снижение экспрессии TLR-рецепторов. В данной парадигме желчекаменная болезнь представляется как холангиопатия иммунной этиологии, терапия которой связана с нормализацией иммунного статуса холангиоцитов.

Ключевые слова: желчекаменная болезнь, желчные камни, холангиопатии, TLR-рецепторы, иммунология

Summary

It is believed that gallstone formation in the biliary tree is a disease associated with alterations of the normal functioning of the organism, and often accompanied by metabolic dysfunction. Recent scientific data allow us to take a fresh look at the problem by proposing an original hypothesis about gallstone formation as a protective immunological reaction of the biliary tree cells aimed to isolate exogenous microorganisms and to stop overexpression of toll-like receptors (TLR). In this paradigm, the cholelithiasis appears to be an autoimmune cholangiopathy, therapy of which is associated with the normalization of the immune status of cholangiocytes and down-regulation of its membrane receptors.

Keywords: cholelithiasis, cholangiopathy, toll-like receptors, gallstone disease, gallstones

Введение

В мире ежегодно проводится более 1 млн операций, обусловленных желчекаменной болезнью и связанных с удалением желчного пузыря (холецистэктомия) или удалением конкрементов из желчных протоков. Данный вид хирургических вмешательств является вторым по частоте выполнения после операций по поводу воспаления аппендикса [1]. В странах Западной Европы и России желчные камни встречаются у 10–20% населения [2], а смертность при холецистэктомии составляет от 0.15% [3] до 0.4% [4], а для людей старше 65 лет – 3.6% [5]. Эти обстоятельства делают актуальным поиск новых средств для предотвращения и лечения камнеобразования в желчных путях.

Изучение конкретных физиологических механизмов камнеобразования в желчных путях и поиск адекватного терапевтического ведения желчекаменной болезни (ЖКБ) до сих пор сопровождаются спорами о первопричинах и механизмах развития заболевания, а также методах его предотвращения и лечения. В настоящее время отсутствует единое мнение о причинах возникновения и происхождении особенностей течения ЖКБ [6, 7]. Однако в большинстве клинических работ ЖКБ рассматривается как следствие метаболических расстройств, для предотвращения которого не существует общепринятых стратегий,

как не существует и унифицированных подходов к терапевтическому лечению.

В то же время клиническими специалистами отмечается, что факторами риска развития ЖКБ являются наследственность, избыточная масса тела, метаболический синдром, принадлежность к женскому полу, а также пожилой возраст. Общими характеристиками этих состояний являются склонность соматических клеток индивида к про-воспалительным реакциям и аномальный иммунный статус.

Различными исследователями отмечалось, что лишь в 1–3% случаев ЖКБ развивается воспаление желчного пузыря [8], а в большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно. Современные взгляды также не дают однозначный ответ на то, происходит ли исчезновение желчных камней при изменении состояния организма, внешних факторов или же самопроизвольно [6].

В последнее время в руках исследователей находились инструменты не только биохимии, но и молекулярной биологии, также был накоплен обширный клинический опыт диагностики и ведения таких пациентов. Анализ полученных современных научных данных позволил авторам сформулировать гипотезу о иммунологической природе ЖКБ, в рамках которой камнеобразование связывается с расстройствами нормальной регуляции холангиоцитов под действием факторов внешней среды.

Основная часть

Физиология желчных путей

Желчные пути представлены протоками и желчным пузырем, которые с внутренней стороны выстланы эпителиальными клетками – холангиоцитами. Основной функцией холангиоцитов является регулирование секреции компонентов желчи в желчных путях [9], однако их функции не ограничиваются этим. Данные клетки активно участвуют в поглощении и секреции воды, органических анионов, органических катионов, липидов и электролитов. Взаимодействуя с иммунными клетками, холангиоциты играют важную роль в регулировании локализованных иммунных реакций посредством экспрессии молекул адгезии на поверхности клеток и секреции цитокинов и других медиаторов, которые влияют на собственные

функции холангиоцитов и могут влиять на иммунные клетки в очаге воспаления [10–12]. Показано, что холангиоциты способны экспрессировать определенный спектр белков, при этом профиль экспрессии может зависеть от конкретной локализации холангиоцитов в желчевыводящих путях.

Отмечается, что по сравнению с другими эпителиальными клетками холангиоциты экспрессируют намного больший репертуар toll-like рецепторов. Необходимость ослабления чрезмерных иммунных реакций может быть требованием для поддержания гомеостаза слизистой оболочки желчных путей [13]. Патологии рецепторов холангиоцитов, вероятно, способствуют хроническому холангиту [14].

Механизмы камнеобразования

В литературе довольно подробно описаны процессы, связанные с камнеобразованием, исследована биохимия желчи и структура/содержимое желчных камней. Однако причины и особенности камнеобразования, в том числе проблемы формирования ядра кристаллизации и роль инфекции в образовании желчных камней [6], до сих пор не были достоверно описаны.

Исследование желчных камней методами приближенного количественного эмиссионно-спектрального анализа, инфракрасной спектроскопии, цветной катодолюминесцентной сканирующей микроскопии и другими методами показало, что

основными компонентами желчных камней являются холестерин моногидрат, билирубин кальция, другие соли кальция, а также жирные кислоты и фосфолипиды. Так, содержание жирных кислот обычно не превышает 10%, а желчных кислот – 1–5% (преимущественно в пигментных камнях). При этом осаждение кристаллов холестерина моногидрата происходит на белково-пигментных комплексах [6].

В холестериновых желчных камнях обнаружена бактериальная ДНК более чем десятка бактериальных родов, причем особенно в холестериновом камнеобразовании отмечалась возможная роль

синегнойной палочки *Pseudomonas aeruginosa* [15], образующей биопленку.

Коричневые желчные камни обычно встречаются во внепеченочных и внутрипеченочных протоках в присутствии бактериальной инфекции и застоя желчи [16]. Продукты бактериального метаболизма и ферменты, особенно β-глюкуронидаза, вызывают осаждение билирубина из раствора, образуя коричневые камни [17]. Камнеобразование наблюдалось и в случаях отсутствия каких-либо препятствий оттоку желчи [18].

Камни желчных протоков обнаруживаются в 26,4% случаев после холецистэктомии [20], причем в 1% [19] – 3,2%, а у пожилых – и до 6–15% [20], это связано со вновь образованными камнями.

При изучении инфицирования билиарных стенов было обнаружено, что бактериальная биопленка

исчезает при образовании билиарного сладжа (БС) – скопления кристаллов моногидрата холестерина или гранул кальция билирубината (и/или других солей кальция) в смеси муцина и белка, продуцируемой слизистой оболочкой желчевыводящих путей [21, 22]. Анализ литературы свидетельствует о том, что в 8–32% случаев БС трансформируется в желчные камни [23]. Таким образом, формирование билиарного сладжа и билирубиновых камней может иметь антибактериальную функцию.

Отмечалось спонтанное исчезновение как БС, так и камней как при удалении внешнего фактора, так и по неопределенным причинам. P. Janowitz и соавторы [24] при наблюдении за пациентами с БС в течение 20 мес. отметили полное исчезновение сладжа в 71,0% случаев, формирование желчных камней – в 12,5% случаев.

Гипотеза

В настоящее время существует несколько гипотез камнеобразования в желчных путях (Таблица 1). Однако данные гипотезы не могут в полной мере объяснить наблюдаемые клинические случаи и закономерности.

Мы предположили иммуно-опосредованную гипотезу камнеобразования, которая может быть охарактеризована следующим образом: камнеобразова-

ние обусловлено клеточным стрессом и воспалением в ткани, возникающими вследствие сверхактивированности поверхностных рецепторов холангиоцитов.

Сверхактивированность поверхностных рецепторов холангиоцитов является провоспалительным процессом, причем в других эпителиальных клетках данный процесс намного менее выражен за счет меньшего репертуара рецепторов [25].

Таблица 1.
Существующие на сегодняшний день гипотезы причин развития ЖКБ.

Фундаментальная причина	Механизм камнеобразования
Застой желчи	Камнеобразование вследствие дискинезии желчных путей или изменений вязкости желчи.
Литогенность желчи	Камнеобразование за счет изменения состава секретируемых желчных кислот вследствие метаболических нарушений.

Сбор и анализ данных

Из баз данных научных публикаций были отобраны работы с целью выявления научных и клинических фактов о течении ЖКБ, в том числе из PubMed – 5698, РИНЦ – 1372.

Настоящая гипотеза об иммунологическом механизме развития ЖКБ предполагает, что гиперактивированность поверхностных рецепторов холангиоцитов может быть связана с генетическими особенностями, гендерными различиями и ассоциированными с воспалением состояниями (старение, ожирение, беременность).

Генетические механизмы

Наследственность является одним из значимых факторов риска развития ЖКБ. Генетические особенности оказывают влияние на развитие ЖКБ.

1. Например, у людей с целиакией наблюдался повышенный риск развития ЖКБ [26], как предполагается, за счет повышенной секреции холецистокинина в кишечнике. Отмечается ассоциация генетических полиморфизмов и профилей экспрессии гена рецептора холецистокинина типа А [27].
2. Принадлежность к женскому полу считается одним из факторов риска развития ЖКБ [28, 29],

Были сформулированы ассоциированные гипотезы по отдельным аспектам, которые проверялись на собранной выборке публикаций:

- «Развитие ЖКБ связано с генетическими механизмами», что может подтверждаться ассоциацией ЖКБ с различными наследственными заболеваниями.
- «Развитие ЖКБ связано с воспалительными механизмами», что может подтверждаться ассоциацией ЖКБ с различными воспалительными состояниями.

причем женщины страдают холестериновым холелитиазом в 2–6 раз чаще мужчин [30]. Предположительно, это может быть связано с функциями некоторых генов X-хромосомы (например, TLR7 и TLR8). Например, у женщин риски развития первичного билиарного цирроза в 8–10 раз выше, чем у мужчин [31]. Отмечаются иммунологические гендерные особенности, например, у женщин отмечается повышенный уровень экспрессии toll-like рецепторов, в частности – TLR7 [32].

Воспалительные механизмы

1. Билиарный сладж (БС) формируется у 67,0% пациентов после пересадки костного мозга

в течение 4 недель после трансплантации, причем в этих случаях БС состоит в основном из

- кальция билирубината. Описано также формирование БС после пересадки почки и сердца. Формирование БС после трансплантации объясняют нарушением функции печени на фоне иммунологических реакций отторжения [33].
- У беременных женщин повышен риск образования холестериновых камней [34]. Причем после родов в течение 5–6 мес. у 60–80% женщин сладж спонтанно исчезает, то же самое происходит и с желчными камнями в 20–30% случаев [21].
 - Отмечается увеличение риска ЖКБ с возрастом [28, 35], что хорошо согласуется с данными о снижении клеточной стрессоустойчивости и повышении восприимчивости к воспалению в пожилом возрасте. Например, с возрастом по неизвестному пока механизму увеличивается активность TLR7 [36].

- Ответ на питание и лекарственную терапию. Предотвращение ЖКБ осуществлялось при помощи кофе [37], употребление которого запускает цитопротекторный механизм при клеточном стрессе [38] и подавляет воспалительные процессы в эпителиальных клетках, тем самым сокращая необходимость восстановления гомеостаза, нарушения которого вызваны излишним сигналингом toll-like рецепторов. Также иные соединения могут являться агонистами мембранных рецепторов холангиоцитов, которые могут как восстанавливать клеточный гомеостаз, так и провоцировать его расстройство.
- Микробиота. В настоящее время отмечается особое значение билиарной микробиоты как фактора развития, так и предотвращения холангиопатий различной этиологии [39].

Особенности камнеобразования в желчных путях

Выделяют два типа желчных камней: холестериновые и билирубиновые [40].

Образование билирубиновых и холестериновых камней, возможно, имеет различную природу (как биологию, так и физику камнеобразования). Общий характер камнеобразования позволяет предположить, что билирубиновые камни образуются из-за изменений в регуляции секреторной функции холангиоцитов, возникающих в результате инфекции или иных факторов активации toll-like рецепторов чужеродными антигенами. Холестериновые камни предположительно образуются при появлении биопленок под влиянием преимущественно физических процессов осаждения холестерина на полисахаридных основаниях (либо контакта рецепторов холангиоцитов с бактериальными полисахаридами).

Таким образом, внутриклеточные метаболические сети, регулирующие образование билируби-

новых и холестериновых камней различны, причем по всей видимости ассоциированы с проявлением эндогенной защиты клеток от гиперэкспрессии провоспалительных генов, сходной с аналогичной у эпителиальных клеток кишечника [41]. В совокупности данные механизмы предотвращают распространение облигатных штаммов вверх по желчным путям и препятствуют развитию более опасных по своим последствиям воспалительных заболеваний внутрипеченочных желчных путей.

Данные механизмы делают внепеченочные желчные пути естественным защитным механизмом предотвращающим поступление инфекции из двенадцатиперстной кишки (ДПК) через сфинктер Одди, причем желчный пузырь является важным функциональным механизмом такой защиты (Рис. 1). При этом камнеобразование может являться нормальной защитной реакцией организма в ответ

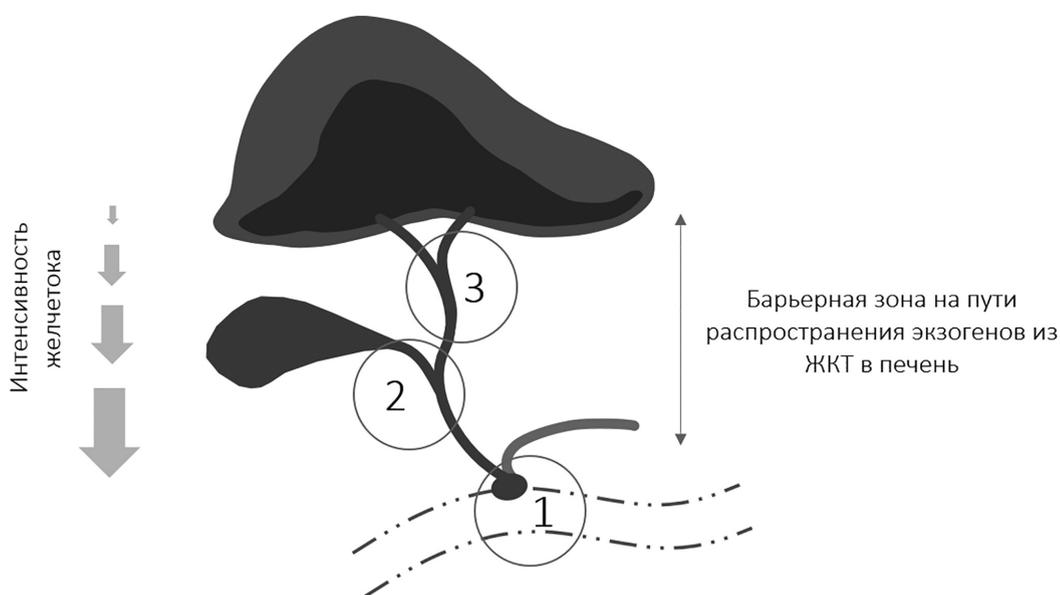


Рисунок 1. Многоуровневый защитный барьер печени.
1) ограничение сфинктером Одди,
2) желчеток из желчного пузыря,
3) желчеток в зоне бифуркации

Таблица 2.
Объяснение фактов о течении ЖКБ в различных гипотезах

Факт	Ссылка на факт	Иммунологическая гипотеза	Теория литогенности желчи	Теория застоя желчи
Наследственность заболевания	[42]	Да	Нет	Нет
Гендерные различия (риск развития ЖКБ у женщин выше, чем у мужчин)	[28, 29]	Да	Нет	Нет
Метаболические факторы	[44]	Нет	Да	Да
С возрастом риск развития ЖКБ возрастает	[28, 35]	Да	Нет	Да
Дихотомия на билирубиновые и холестериновые камни	[40]	Нет*	Нет	Нет
Феномен литогенности желчи	[43]	Нет	Да	Да
Теория «гидрокарбонатного зонтика»	[45]	Нет*	Нет*	Да*

на инфицирование желчных путей, которая направлена на предотвращение распространения инфекции вверх по желчным путям.

Интересно, что в данном контексте расширение диаметра общего желчного протока после холецистэктомии является не столько следствием дискинезии, сколько адаптивной реакцией организма, направленной на увеличение количества холангиоцитов в желчных путях, несмотря на снижение динамики потока желчи. В этой парадигме образование билиарного сладжа (и иных скоплений желчных кислот и конъюгатов) в желчных путях

связано именно с отсутствием желчного пузыря и проникновением экзогенов ввиду изменения биохимического состава желчи.

В Таблицу 2 были сведены клинические факты о течении ЖКБ и представлена информация о наличии их объяснения в существующих на сегодняшний день гипотезах.

Анализ данных из таблицы позволяет сделать предварительный вывод о преимуществах представленной нами гипотезы, а также предположить наличие не менее двух механизмов, которые бы объяснили различия в составе желчных камней.

Обсуждение

Необходимо учесть исследования, результаты которых противоречат приведенной гипотезе о природе ЖКБ как о естественной защитной реакции

организма, предотвращающей воспаление желчных путей и развитие инфекции в интра-печеночных желчных путях.

Особенности желчных камней

Желчные камни выявляются у пациентов без признаков билиарного сладжа, что противоречит идее поэтапного механизма камнеобразования. Однако это можно объяснить тем, что хирургические вмешательства происходят в острый период, для которого наблю-

дение предшествующих формаций, например, билиарного сладжа, не является обязательным. Кроме того, мы предполагаем не один, а несколько механизмов камнеобразования, некоторые из которых могут и не сопровождаться образованием билиарного сладжа.

Метаболические факторы

Среди факторов риска развития ЖКБ отмечается избыточная масса тела [42], а также метаболический синдром [46]. И если по современным представлениям избыточная масса тела ассоциирована с изменениями микробиоты ЖКТ и аномальной иммунорегуляцией клеток кишечника, то метаболический синдром является мультифакторным расстройством,

не подпадающим полностью под иммунологическую природу. Также отмечается, что появление желчных камней ассоциировано с режимом питания, при этом риски увеличиваются при потреблении простых сахаров и насыщенных жиров [47]. Феномен литогенности желчи может доказывать приоритет метаболической составляющей в этиологии ЖКБ [44].

Литогенные фармпрепараты

Употребление некоторых химических соединений способствует камнеобразованию, например, к «литогенным» препаратам относят клофибрат, так как он снижает секрецию желчных кислот, подавляя активность холестерол-7 α -гидроксилазы [48]. Однако предполагая преимущественную роль метаболических факторов в развитии ЖКБ, можно было бы предположить, что использование оральных

контрацептивов снизило бы частоту возникновения ЖКБ у женщин, как это происходит в случае первичного билиарного цирроза [49]. Однако исследования показывают, что это не так – корреляции не наблюдается, либо она слишком слабая [50]. В то же время заместительная гормональная терапия положительно ассоциирована с развитием ЖКБ [51].

Теория «гидрокарбонатного зонтика»

В рамках данной теории билиарная секреция гидрокарбонат-ионов создает протективный слой (бикарбонатный зонтик) на апикальной мембране холангиоцитов, который защищает холангиоциты

от неконтролируемого трансмембранного тока гликохенодезоксихолевой кислоты, соли которой индуцируют апоптоз холангиоцитов [52]. Бикарбонатный зонтик обеспечивает защитный барьер

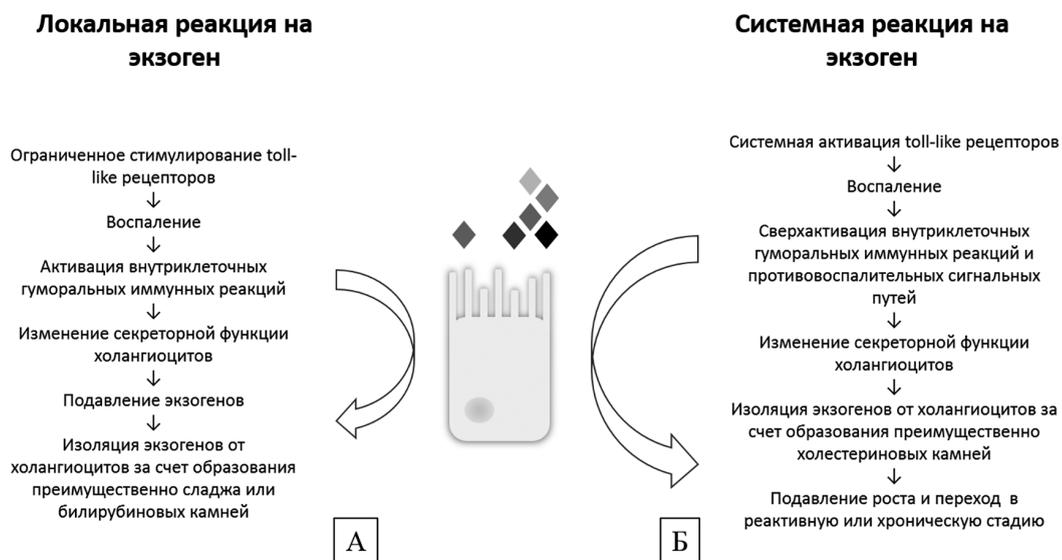


Рисунок 2. Гипотетический механизм образования желчных камней:
а) ограниченная реакция в ответ на локальное воспаление с образованием сладжа или билирубиновых камней;
б) системная реакция в ответ на системное воспаление с образованием холестериновых камней.

холангиоцитов против желчных кислот, защищает холангиоциты от накопления токсичных желчных кислот в клетках. Кроме того, показано, что бикарбонатный зонтик обладает способностью усиливать поток желчи, что снижает токсичность за счет уменьшения времени прохождения желчи [53]. Нарушения нормальной экспрессии специ-

фических поверхностных рецепторов холангиоцитов (TRG5 – мембранный рецептор желчных кислот; P2Y – пуринергический рецептор, и др.) приводят к различным холангиопатиям, связанным с патологией секреции гидрокарбонат-ионов, как фиброзирующих, так и связанных с застоем желчи.

Выводы

В настоящее время холангиопатии (заболевания желчных путей) классифицируются на иммуноопосредованные, инфекционные, генетически-обусловленные, ишемические, лекарственно или токсин-индуцированные [54]. В рамках предлагаемой гипотезы ЖКБ рассмотрена как иммуноопосредованная холангиопатия, развитие которой связано с расстройством рецепторных и регуляторных функций холангиоцитов (Рис. 2).

Можно предположить, что экзогенные микроорганизмы стимулируют активность холангиоцитов по выработке неких ферментов или метаболитов, которые приводят к образованию камней вокруг бактериальных колоний.

Поскольку ЖКБ наблюдается не у всех людей, можно предположить, что она связана как с генетическими факторами, так и с воспалительными состояниями.

Перспективные лекарственные терапии

Основываясь на предложенной гипотезе, можно предположить, что лекарственная терапия по ингибированию

TLR-рецепторов [55] может быть перспективной терапией для предотвращения развития ЖКБ.

Заключение

Мы предположили, что некоторые проявления ЖКБ носят иммунологический характер и могут рассматриваться как холангиопатии иммунной этиологии. При этом основным кандидатным механизмом, ассоциированным с нарушением секреторной функции холангиоцитов, предположительно является увеличение экспрессии toll-like рецепторов в силу эндогенных (генетических) и экзогенных (питание, метаболизм) причин, а также уменьшение экспрессии TRG5 и других мембранных рецепторов желчных кислот.

Многочисленность комбинаций изменения активности тех или иных рецепторов может быть механизмом, который обуславливает разнообразие проявлений и течения ЖКБ в зависимости от эндогенных или экзогенных факторов.

В некоторых случаях камнеобразование может являться нормальной защитной реакцией организма в ответ на инфицирование желчных путей, направленной на разрушение питательной базы для колоний экзогенов, а также на предотвращение распространения инфекции вверх по желчным путям и инфицирования интрапеченочных желчных протоков. В этом случае образование желчных камней изолирует экзогенные микроорганизмы от стенок протока, тем самым сохраняя билиарный гомеостаз. В таком случае желчные камни и билиарный сладж могут исчезать спонтанно при прекращении воздействия побудивших их появление экзогенных факторов (инфекционная нагрузка, бактериальные полисахариды).

Образование желчных камней в некоторых случаях является исключительной ситуацией,

связанной со свёрхвоспалительной реакцией холангиоцитов, и по своей патофизиологии, возможно, схожей как с развитием чрезмерной воспалительной реакции в тканях ЖКТ в аппендиксе (аппендицит), так и с нормальным защитным механизмом образования ушной серы.

В некоторых случаях ЖКБ может носить хронический характер как аутоиммунное расстройство, являясь проявлением в холангиоцитах наследственных или соматических мутаций.

Терапевтическими средствами для лечения иммуноопосредованной ЖКБ могут рассматриваться

иммунорегуляторы, антибактериальные средства, а также холангиоцит-специфичные препараты и препараты для снижения воспаления и увеличения стресс-ответа в эпителиальных клетках, а также генотерапевтические препараты, например, на основе микроРНК (например, антисмысловые к TLR).

В случае системных патологий холангиоцитов, обусловленных массивными поражениями кодирующей части регуляторов или генов рецепторов, может быть показана трансплантация нормальных холангиоцитов, в том числе в составе тканеинженерных конструкций.

Литература

1. Дюжева Т.Г., Люндун А.В., Клабуков И.Д., Чвалун С.Н. и соавт. Перспективы создания тканеинженерного желчного протока. Гены и клетки. – 2016. – Т. 11. – № 1. – С. 43–47.
Dyuzheva T. G., Lyundun A. V., Klabukov I. D., Chvalun S. N. et al. Prospects for tissue engineered bile duct. *Genes and Cells.* – 2016. – vol. 11, № 1. – P. 43–47.
2. Галлингер Ю.И., Хрусталева М.В. Камни желчных протоков: клиника, диагностика, современные методы лечения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16. – № 5. – С. 50–58.
Gallinger Yu.I., Khrustaleva M. V. Kamni zhelchnyh protokov: klinika, diagnostika, sovremennyye metody lecheniya [Bile duct stones: clinical presentation, diagnostics, modern methods of treatment]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2006, vol. 16, no. 5, pp. 50–58.
3. Sandblom G., Vidhult P., Crona Guterstam Y., Svenner A. et al. Mortality after a cholecystectomy: a population-based study. HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. – 2015. – vol. 17, № 3. – P. 239–243.
4. Girard R. M., Morin M. Open cholecystectomy: its morbidity and mortality as a reference standard. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie.* – 1993. – vol. 36, № 1. – P. 75–80.
5. Escarce J. J., Shea J. A., Chen W., Qian Z. et al. Outcomes of open cholecystectomy in the elderly: a longitudinal analysis of 21,000 cases in the prelaparoscopic era. *Surgery.* – 1995. – vol. 117, № 2. – P. 156–164.
6. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 816 с.
Zimmerman Ya. S. Gastroehnterologiya [Gastroenterology]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012, 816 p.
7. Ильченко А.А. 10 лет классификации желчнокаменной болезни (ЦНИИГ): основные итоги научно-практического применения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 4. – С. 3–10.
Ilchenko A. A. 10 let klassifikatsii zhelchnokamennoy bolezni (CNIIG): osnovnyye itogi nauchno-prakticheskogo primeneniya [10 years of gallstone disease classification (central scientific research institute of gastroenterology): highlights of scientific and practical applications]. *Ekspierimental'naia i klinicheskaiia gastroenterologiya* – Experimental & clinical gastroenterology, 2012, no. 4, pp. 3–10.
8. Stinton L. M., Shaffer E. A. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut and liver.* – 2012. – vol. 6, № 2. – pp. 172–187.
9. Tietz P. S., LaRusso N. F. Cholangiocyte biology. *Current Opinion in Gastroenterology.* – 2006. – vol. 22, № 3. – pp. 279–287.
10. Fava G., Glaser S., Francis H., Alpini G. The Immunophysiology of Biliary Epithelium. *Seminars in Liver Disease.* – 2005. – vol. 25, № 03. – pp. 251–264.
11. Strazzabosco M., Fabris L., Spirli C. Pathophysiology of Cholangiopathies. *Journal of Clinical Gastroenterology.* – 2005. – vol. 39, № 4 Suppl 2. – pp. S90–S102.
12. Adams D. H., Afford S. C. The role of cholangiocytes in the development of chronic inflammatory liver disease. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library.* – 2002. – vol. 7. – pp. e276–285.
13. Chen X.-M., O'Hara S.P., LaRusso N. F. The immunobiology of cholangiocytes. *Immunology and Cell Biology.* – 2008. – vol. 86, № 6. – P. 497–505.
14. Mueller T., Beutler C., Picó A. H., Shibolet O. et al. Enhanced innate immune responsiveness and intolerance to intestinal endotoxins in human biliary epithelial cells contributes to chronic cholangitis. *Liver International.* – 2011. – vol. 31, № 10. – P. 1574–1588.
15. Peng Y., Yang Y., Liu Y., Nie Y. et al. Cholesterol gallstones and bile host diverse bacterial communities with potential to promote the formation of gallstones. *Microbial Pathogenesis.* – 2015. – vol. 83–84. – P. 57–63.
16. Stinton L. M., Myers R. P., Shaffer E. A. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterology clinics of North America.* – 2010. – vol. 39, № 2. – P. 157–169.
17. Vitek L., Carey M. C. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology.* – 2012. – vol. 36, № 2. – P. 122–129.
18. Шаповальянц С.Г., Мыльников А.Г., Никонов А.А., Веселова В.С. Профилактика и лечение рецидивного холедохолитиаза. *Анналы хирургической гепатологии.* – 2013. – vol. 18, № 1. – С. 16–22.
19. Csendes A., Csendes P., Rojas J., Sánchez M. [Results of cholecystectomy realized 10 years ago]. *Revista medica de Chile.* – 2000. – vol. 128, № 12. – P. 1309–1312.
20. Paganini A. M., Lezoche E. Follow-up of 161 unselected consecutive patients treated laparoscopically for common bile duct stones. *Surgical endoscopy.* – 1998. – vol. 12, № 1. – P. 23–29.
21. Pazzi P., Gamberini S., Buldrini P., Gullini S. Biliary sludge: the sluggish gallbladder. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver.* – 2003. – vol. 35 Suppl 3. – P. S39–45.
22. Swidsinski A., Loening-Baucke V. Functional Structure of Intestinal Microbiota in Health and Disease. *In The Human Microbiota: How Microbial*

- Communities Affect Health and Disease, D. N. Fredricks, Ed. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2013, P. 211–254.
23. Звягинцева Т. Д., Шаргород И. И. Современные механизмы развития билиарного сладжа. Новости медицины и фармации. – 2012. – № 414. – С. 45–47.
Zvyagintseva T. D., Shargorod I. I. Sovremennye mekhanizmy razvitiya biliarnogo sladzha [Modern mechanisms of development of the biliary sludge]. Novosti mediciny i farmacii, 2012, no. 414, pp. 45–47.
 24. Janowitz P., Kratzer W., Zemmler T., Tudyka J. et al. Gallbladder sludge: spontaneous course and incidence of complications in patients without stones. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 1994. – vol. 20, № 2. – P. 291–294.
 25. Chuang Y.-H., Lan R. Y., Gershwin M. E. The immunopathology of human biliary cell epithelium. *Seminars in immunopathology*. – 2009. – vol. 31, № 3. – P. 323–331.
 26. Wang H. H., Liu M., Li X., Portincasa P. et al. Impaired intestinal cholecystokinin secretion, a fascinating but overlooked link between coeliac disease and cholesterol gallstone disease. *European journal of clinical investigation*. – 2017. – vol. 47, № 4. – P. 328–333.
 27. Kazmi H. R., Chandra A., Nigam J., Baghel K. et al. Polymorphism and Expression Profile of Cholecystokinin Type A Receptor in Relation to Gallstone Disease Susceptibility. *Biochemical Genetics*. – 2016. – vol. 54, № 5. – P. 665–675.
 28. Jørgensen T. Prevalence of gallstones in a Danish population. *American journal of epidemiology*. – 1987. – vol. 126, № 5. – P. 912–921.
 29. Friedman G. D., Kannel W. B., Dawber T. R. The epidemiology of gallbladder disease: Observations in the Framingham study. *Journal of Chronic Diseases*. – 1966. – vol. 19, № 3. – P. 273–292.
 30. Магрупов Б. А., Вервекина Т. А. Анализ летальности при желчнокаменной болезни. Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. – № 8. – С. 26–33.
Magrupov B. A., Vervekina T. A. Analiz letal'nosti pri zhelchnokamennoy bolezni [Pathoanatomic Analysis Dead in Patients with Cholelithiasis]. Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii = Journal of surgical gastroenterology, 2010, no. 8, pp. 26–33.
 31. Karlsson L., Sun S., Rao N., Venable J. et al. TLR7/9 Antagonists as Therapeutics for Immune-Mediated Inflammatory Disorders. *Inflammation & Allergy-Drug Targets*. – 2007. – vol. 6, № 4. – P. 223–235.
 32. Klein S. L., Flanagan K. L. Sex differences in immune responses. *Nature reviews. Immunology*. – 2016. – vol. 16, № 10. – P. 626–638.
 33. Губергриц Н. Б., Мекки Б. Х. М. Б. Билиарный сладж: констатировать или лечить?. Сучасна гастроентерологія. – 2005. – Т. 4, № 24. – С. 9–19.
Gubergrits N. B., Mekki B. H. M. B. Biliarnyj sladzh: konstatirovat' ili lechit'? [Biliary sludge: to establish a fact or to treat?]. Modern gastroenterology, 2005, vol. 4, no 24, pp. 9–19.
 34. Valdivieso V., Covarrubias C., Siegel F., Cruz F. Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 1993. – vol. 17, № 1. – P. 1–4.
 35. Chen C. Y., Lu C. L., Huang Y. S., Tam T. N. et al. Age is one of the risk factors in developing gallstone disease in Taiwan. Age and ageing. – 1998. – vol. 27, № 4. – P. 437–441.
 36. Toledano H. The role of the heterochronic microRNA let-7 in the progression of aging. *Experimental gerontology*. – 2013. – vol. 48, № 7. – P. 667–670.
 37. Leitzmann M. F. A Prospective Study of Coffee Consumption and the Risk of Symptomatic Gallstone Disease in Men. *JAMA*. – 1999. – vol. 281, № 22. – P. 2106.
 38. Brunquell J., Morris S., Snyder A., Westerheide S. D. Coffee extract and caffeine enhance the heat shock response and promote proteostasis in an HSF-1-dependent manner in *Caenorhabditis elegans*. *Cell stress & chaperones*. – 2017. – pp. 1–11.
 39. Клубуков И. Д., Люндуп А. В., Дюжева Т. Г., Тяхт А. В. Билиарная микробиота и заболевания желчных путей. Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Т. 72, № 3. – С. 172–179.
Klabukov I. D., Lyundup A. V., Dyuzheva T. G., Tyakht A. V. Biliary microbiota and bile duct diseases. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2017. vol. 72, no. 3, pp. 172–179
 40. Ostrow J. D. Unconjugated bilirubin and cholesterol gallstone formation. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 1990. – vol. 12, № 3 Pt 2. – P. 219S–224S.
 41. Mascia C., Maina M., Chiarpotto E., Leonarduzzi G. et al. Proinflammatory effect of cholesterol and its oxidation products on CaCo-2 human enterocyte-like cells: effective protection by epigallocatechin-3-gallate. *Free Radical Biology and Medicine*. – 2010. – vol. 49, № 12. – P. 2049–2057.
 42. Nakeeb A., Comuzzie A. G., Martin L., Sonnenberg G. E. et al. Gallstones: genetics versus environment. *Annals of surgery*. – 2002. – vol. 235, № 6. – P. 842–849.
 43. Jimi M., Nagamitsu S. Lithogenic bile. *Gastroenterologia Japonica*. – 1976. – vol. 11, № 2. – P. 111–115.
 44. Sharma B. C., Agarwal D. K., Dhiman R. K., Baijal S. S. et al. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: effect of bile acid therapy. *Gastroenterology*. – 1998. – vol. 115, № 1. – P. 124–128.
 45. Beuers U., Hohenester S., de Buy Wenniger L. J. M., Kremer A. E. et al. The biliary HCO₃⁻ umbrella: A unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology*. – 2010. – vol. 52, № 4. – P. 1489–1496.
 46. Méndez-Sánchez N., Chavez-Tapia N. C., Motola-Kuba D., Sanchez-Lara K. et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World journal of gastroenterology*. – 2005. – vol. 11, № 11. – P. 1653–1657.
 47. Cuevas A., Miquel J. F., Reyes M. S., Zanlungo S. et al. Diet as a Risk Factor for Cholesterol Gallstone Disease. *Journal of the American College of Nutrition*. – 2004. – vol. 23, № 3. – P. 187–196.
 48. Ильченко А. А. Желчные кислоты в норме и при патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 4. – С. 3–13.
Ilchenko A. A. Zhelchnye kisloty v norme i pri patologii [Bile acids in health and disease]. Eksperimental'naia i klinicheskaja gastroenterologija – Experimental & clinical gastroenterology, 2010, no. 4, pp. 3–13.
 49. Hirschfield G. M., Gershwin M. E. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Annual review of pathology*. – 2013. – vol. 8, № 1. – P. 303–330.
 50. Etminan M., Delaney J. A. C., Bressler B., Brophy J. M. Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a comparative safety study. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. – 2011. – vol. 183, № 8. – P. 899–904.

51. Wang S., Wang Y., Xu J., Chen Y. Is the oral contraceptive or hormone replacement therapy a risk factor for cholelithiasis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. – 2017. – vol. 96, № 14. – P. e6556.
52. Шербинина М. Б. Заболевания печени с холестатическим синдромом, болезни желчного пузыря и урсодезоксихолевая кислота: новые акценты. *Сучасна гастроентерологія*. – 2016. – № 2(88). – С. 78–86.
Shcherbinina M. B. Zabolevaniya pecheni s holestaticheskim sindromom, bolezni zhelchnogo puzyrya i ursodezoksiholevaya kislota: novye akcenty [Liver disease with cholestatic syndrome, gallbladder disease and ursodeoxycholic acid: new accents]. *Modern gastroenterology*. 2016;88(2):78–86.
53. Jones H., Alpini G., Francis H. Bile acid signaling and biliary functions. *Acta pharmaceutica Sinica. B*. – 2015. – vol. 5, № 2. – P. 123–128.
54. Nakanuma Y. Tutorial Review for Understanding of Cholangiopathy. *International Journal of Hepatology*. – 2012. – vol. 2012. – pp. 1–9.
55. Gao W., Xiong Y., Li Q., Yang H. Inhibition of Toll-Like Receptor Signaling as a Promising Therapy for Inflammatory Diseases: A Journey from Molecular to Nano Therapeutics. *Frontiers in physiology*. – 2017. – vol. 8. – P. 508.

Работа выполнена при поддержке соглашения о субсидии № 14.604.21.0133 Минобрнауки РФ (уникальный идентификатор RFMEFI60414X0133).