

# Translation of 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis

## Острый калькулезный холецистит: рекомендации Всемирного общества неотложной хирургии WSES от 2016 года

L. Ansaloni,<sup>1</sup> M. Pisano,<sup>1\*</sup> F. Coccolini,<sup>1</sup> A.B. Peitzmann,<sup>2</sup> A. Fingerhut,<sup>3</sup> F. Catena,<sup>4</sup> F. Agresta,<sup>5</sup> A. Allegri,<sup>1</sup> I. Bailey,<sup>6</sup> Z.J. Balogh,<sup>7</sup> C. Bendinelli,<sup>7</sup> W. Biffl,<sup>8</sup> L. Bonavina,<sup>9</sup> G. Borzellino,<sup>10</sup> F. Brunetti,<sup>11</sup> C.C. Burlew,<sup>12</sup> G. Camapanelli,<sup>13</sup> F.C. Campanile,<sup>14</sup> M. Ceresoli,<sup>1</sup> O. Chiara,<sup>15</sup> I. Civil,<sup>16</sup> R. Coimbra,<sup>17</sup> M. De Moya,<sup>18</sup> S. Di Saverio,<sup>19</sup> G.P. Fraga,<sup>20</sup> S. Gupta,<sup>21</sup> J. Kashuk,<sup>22</sup> M.D. Kelly,<sup>23</sup> V. Koka,<sup>24</sup> H. Jeekel,<sup>25</sup> R. Latifi,<sup>26</sup> A. Leppaniemi,<sup>27</sup> R.V. Maier,<sup>28</sup> I. Marzi,<sup>29</sup> F. Moore,<sup>30</sup> D. Piazzalunga,<sup>1</sup> B. Sakakushev,<sup>31</sup> M. Sartelli,<sup>32</sup> T. Scalea,<sup>33</sup> P.F. Stahel,<sup>34</sup> K. Taviloglu,<sup>35</sup> G. Tugnoli,<sup>19</sup> S. Uraneus,<sup>36</sup> G.C. Velmahos,<sup>37</sup> I. Wani,<sup>38</sup> D.G. Weber,<sup>39</sup> P. Viale,<sup>40</sup> M. Sugrue,<sup>41</sup> R. Ivatury,<sup>42</sup> Y. Kluger,<sup>43</sup> K.S. Gurusamy,<sup>44</sup> E.E. Moore<sup>35</sup>

<sup>1</sup>General Surgery I, Papa Giovanni XXIII Hospital, Piazza OMS 1, 24127 Bergamo, Italy; <sup>2</sup>Department of Surgery, UPMC, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA; <sup>3</sup>Department of Surgical Research, Medical University of Graz, Graz, Austria; <sup>4</sup>Department of Emergency and Trauma Surgery of the University Hospital of Parma, Parma, Italy; <sup>5</sup>Department of General Surgery, Adria Civil Hospital, Adria (RO), Italy; <sup>6</sup>University Hospital Southampton, Southampton, UK; <sup>7</sup>Department of Traumatology, John Hunter Hospital and University of Newcastle, Newcastle, NSW, Australia; <sup>8</sup>Acute Care Surgery, Queen's Medical Center, School of Medicine of the University of Hawaii, Honolulu, HI, USA; <sup>9</sup>Department of Surgery, IRCCS Policlinico San Donato, University of Milan Medical School, Milan, Italy; <sup>10</sup>University of Verona, Verona, Italy; <sup>11</sup>Unit of Digestive, Hepato-Pancreato-Biliary Surgery and Liver Transplantation, Henri Mondor Hospital AP-HP, Université Paris Est-UPEC, Créteil, France; <sup>12</sup>Surgical Intensive Care Unit, Department of Surgery, Denver Health Medical Center, University of Colorado School of Medicine, Denver, USA; <sup>13</sup>General Surgery - Day Surgery Istituto Clinico Sant'Ambrogio, Insubria University, Milan, Italy; <sup>14</sup>Ospedale San Giovanni Decollato - Andosilla, Civita Castellana, Italy; <sup>15</sup>Emergency Department, Trauma Center, Niguarda Hospital, Milan, Italy; <sup>16</sup>Department of Surgery, Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand; <sup>17</sup>Division of Trauma, Surgical Critical Care, Burns, and Acute Care Surgery, University of California San Diego Health Sciences, San Diego, CA, USA; <sup>18</sup>Harvard University, Cambridge, MA, USA; <sup>19</sup>General, Emergency and Trauma Surgery, Maggiore Hospital Trauma Center, Bologna, Italy; <sup>20</sup>Division of Trauma Surgery, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil; <sup>21</sup>Department of Surgery, Government Medical College, Chandigarh, India; <sup>22</sup>Tel Aviv University Sackler School of Medicine, Assia Medical Group, Tel Aviv, Israel; <sup>23</sup>Acute Surgical Unit, Canberra Hospital, Canberra, ACT, Australia; <sup>24</sup>Surgical Department, Mozyr City Hospital, Mozyr, Belarus; <sup>25</sup>Erasmus MC Rotterdam, Rotterdam, Holland, Netherlands; <sup>26</sup>University of Arizona, Tucson, AZ, USA; <sup>27</sup>Meilahti Hospital, Helsinki, Finland; <sup>28</sup>Department of Surgery, Harborview Medical Center, Seattle, WA, USA; <sup>29</sup>Department of Trauma, Hand, and Reconstructive Surgery, University Hospital, Goethe-University Frankfurt, Frankfurt, Germany; <sup>30</sup>Department of Surgery, University of Florida, Gainesville, FL, USA; <sup>31</sup>First General Surgery Clinic, University Hospital St. George/Medical University, Plovdiv, Bulgaria; <sup>32</sup>Department of Surgery, Macerata Hospital, Macerata, Italy; <sup>33</sup>Shock Trauma Center, Critical Care Services, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA; <sup>34</sup>Denver Health Medical Center, Denver, CO, USA; <sup>35</sup>Taviloglu Proctology Center, Istanbul, Turkey; <sup>36</sup>Department of Surgery, Medical University of Graz, Graz, Austria; <sup>37</sup>Emergency Surgery, and Surgical Critical Care, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; <sup>38</sup>DHS, Srinagar, Kashmir, India; <sup>39</sup>Trauma and General Surgery & The University of Western Australia, Royal Perth Hospital, Perth, Australia; <sup>40</sup>Infectious Disease Unit, Teaching Hospital, S. Orsola-Malpighi Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Bologna, Italy; <sup>41</sup>Letterkenny University Hospital & Donegal Clinical Research Academy, Donegal, Ireland; <sup>42</sup>Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA; <sup>43</sup>Division of General Surgery, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel; <sup>44</sup>Royal Free Campus, University College London, London, UK

Source: this paper is an abridged translation of Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. World J Emerg Surg 2016;11:25, DOI 10.1186/s13017-016-0082-5.

Acknowledgements: this paper was translated by Dr. Victor Reva, Sergei Kirov Military Medicine Academy, Saint Petersburg, Russia.  
E-mail: vreve@mail.ru

Licensee PAGEPress, Italy  
Journal of Peritoneum (and other serosal surfaces) Translations: 54

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License (by-nc 4.0) which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

---

## Резюме

Острый калькулезный холецистит является очень распространенным заболеванием, некоторые аспекты которого остаются невыясненными. Для того чтобы устранить эти белые пятна, Всемирное общество неотложной хирургии (WSES) разработало подробные рекомендации. Обсуждены диагностические критерии, антибактериальная терапия, выявление сопутствующих камней общего желчного протока, идентификация пациентов высокого операционного риска, выбор времени операции, вид хирургического вмешательства и альтернативы хирургическому пособию. Более того, предложен алгоритм: как только диагноз установлен, после оценки риска холедохолитиаза следует предлагать выполнение лапароскопической холецистэктомии всем пациентам за исключением имеющих высокий риск осложнений и смерти. Данные рекомендации следует рассматривать в качестве дополнительного инструмента для принятия решения, и они не заменяют клинической оценки для каждого отдельного пациента.

## Ключевые слова

Острый калькулезный холецистит, диагноз, холецистэктомия, камни желчевыводящих путей, хирургический риск, чрескожное дренирование желчного пузыря, эндоскопическая ультрасонография, магнитный резонанс, антибиотик, абдоминальные инфекции.

---

## Введение

Камни желчного пузыря встречаются часто, и у 20% симптомных пациентов проявляются в виде острого калькулезного холецистита (ОКХ) с большим разнообразием по силе тяжести. В развитых странах 10-15% взрослого населения имеют камни в желчном пузыре. По данным третьего Национального исследования состояния здоровья и питания населения 6,3 миллионов мужчин и 14,2 миллионов женщин в возрасте от 20 до 74 лет в США имели заболевания, сопровождающиеся холелитиазом [1-5]. В Европе Многоцентровое итальянское исследование холелитиаза (MICOL) провело обследование почти 33000 человек в возрасте от 30 до 69 лет в 18 когортах из 10 регионов Италии. Общая частота холелитиаза составила 18,8% для женщин и 9,5% для мужчин [6]. Однако распространенность холелитиаза существенно варьирует в зависимости от этнической принадлежности. Желчная колика случается в 1-4% случаев ежегодно [1, 7-9]. ОКХ встречается у 10-20% нелеченых пациентов [9]. Среди пациентов с ОКХ, выписанных домой без операции, вероятность возникновения проблем, связанных с холелитиазом, составляет 14, 19 и 29% через 6, 12 недель и 1 год, соответственно. Рецидив симптомов проявляется желчной коликой в 70% случаев, в то время как обструкция желчевыводящих путей возникает у 24% из них, а панкреатит - в 6% случаев [10]. Несмотря на соответствующую частоту ОКХ, сохраняются существенные противоречия относительно диагностики и лечения ОКХ. В Токийских рекомендациях (ТР) 2007 и 2013 гг. была предпринята попытка установить объективные параметры для диагностики ОКХ [11, 12]. Однако продолжается дискуссия относительно диагностической ценности ультразвуковых (УЗИ) признаков в качестве единственных критериев диагноза, а также относительно лабо-

раторных тестов. Исторически сложилось, что в отношении лечения ОКХ основным спорным вопросом был выбор оптимального времени для операции. Необходимость хирургического вмешательства была менее изучена по сравнению с консервативным лечением, особенно у пациентов с высоким операционным риском. Другие крупные разногласия касались метода и необходимости выявления возможных сопутствующих камней желчевыводящих путей во время ОКХ, вариантов лечения, видов хирургического вмешательства, выделения пациентов высокого хирургического риска и тактики их лечения (с четким определением роли холецистостомии).

В то время как ТР определенно внесли свой вклад в улучшение понимания ОКХ, некоторая критика все же последовала [13, 14]. Действительно, в ТР для некоторых рекомендаций весьма устарел список литературы, не была проведена балльная оценка ОКХ, и не было проведено разделение между подозрением на воспаление желчного пузыря и системными признаками ОКХ. В конечном счете, выводы не совсем четкие, потому что все различные лечебные подходы могут быть использованы для одной и той же «степени тяжести холецистита». По этим причинам Всемирное общество неотложной хирургии WSES приняло решение организовать согласительную конференцию для изучения и разрешения этих спорных моментов и для определения рекомендаций относительно диагностики и лечения ОКХ.

---

## Материал и методы: организационная модель согласительной конференции

В августе 2013 года научный комитет 2-го Всемирного конгресса Всемирного общества неотложной хирургии (WSES) поддержал президента общества в организации согласительной конференции по ОКХ для того, чтобы разработать Рекомендации WSES по этой проблеме. Президент WSES назначил четырех членов в научный секретариат, восемь членов в организационный комитет и восемь членов в научный комитет, отобрав их среди экспертов-членов WSES. Восемь важных ключевых вопросов по диагностике и лечению ОКХ (обозначены в Table 1) были разработаны с целью всеобъемлющего анализа и полного освещения данной проблемы. Под наблюдением научного секретариата, библиографический поиск по этим вопросам был выполнен экспертами-библиографами (медицинская библиотека больницы имени Папы Джованни XXIII в Бергамо, Италия), которые предоставили результаты электронного поиска в базах PubMed и EMBASE по май 2015 года без временных или языковых ограничений. Ключевые слова, используемые для электронного поиска, представлены в Table 1. Дополнительный ручной библиографический поиск был выполнен каждым членом рабочей группы, вовлеченным в анализ вышеуказанных восьми вопросов. До начала согласительной конференции, для каждого из основных вопросов было сформулировано число утверждений, а также уровень доказательности (LoE) и степень рекомендации (GoR) для каждого из этих утверждений. Для градации LoE и GoR была использована Оксфордская классификация 2011 года (доступна по ссылке <http://www.cebm.net/explanagion-2011-occebmllevels-evidence/>). В последующем, также до начала согласи-

тельной конференции, предварительные утверждения и поддерживающие их доказательства были отправлены на рассмотрение всем участвующим членам согласительной конференции и членам совета WSES по электронной почте. Внесение изменений происходило в случае необходимости на основе обратной связи.

Согласительная конференция по ОКХ прошла в Иерусалиме, Израиль, 6 июля 2015 года в ходе 3-го Всемирного конгресса WSES. В ходе первой части согласительной конференции, член каждой группы представил каждое из утверждений вместе с LoE, GoR и списком литературы, поддерживающим каждое утверждение. После этого за каждое утверждение аудиторией проводилось голосование в виде “согласен” или “не согласен” с использованием электронной системы голосования. Процент согласий подсчитывался сразу же; в случае разногласия больше чем в 30% утверждение было изменено после обсуждения. В дальнейшем были собраны комментарии по каждому утверждению; результаты этого голосования доступны в Приложении 1. Перед началом второй части согласительной конференции президент и представители от организационного комитета, научного комитета и научного секретариата видоизменили утверждения в соответствии с данными, полученными в ходе первой сессии согласительной конференции. Измененные утверждения были снова представлены аудитории. В ходе согласительной конференции полный алгоритм лечения ОКХ был разработан на основе результатов первой сессии согласительной конференции и представлен к голосованию на окончательное утверждение (Рисунок 1). Простые утверждения совместно с их LoE и GoR доступны в Приложении 2. Необходимо отметить, что все утверждения отражены в нижеследующей секции Результаты, разделенные по каждому из восьми вопросов, с соответствующей дискуссией и доказательной базой.

Данные Рекомендации следует рассматривать в качестве дополнительного инструмента для принятия решения, и они не заменяют клиническое суждение по каждому конкретному пациенту.

## Результаты

### Диагноз: исследования

Хотя ОКХ является заболеванием, часто встречающимся в приемном отделении, его диагностика остается большой проблемой. Разные диагностические критерии описаны в литературе, как было показано в ходе создания TP [12]. Доказательство наличия воспаленного желчного пузыря, содержащего камни, является краеугольным камнем правильной диагностики. Диагноз ОКХ основывается на клинических и лабораторных данных, а также данных, полученных методами визуализации.

**Утверждение 1.1 Не существует уникального клинического или лабораторного признака с достаточным уровнем диагностической точности, позволяющим установить или отвергнуть диагноз острого холецистита (LoE 2, GoR B). Комбинация тщательно собранного анамнеза, полного клинического обследования и лабораторных данных могут служить серьезной основой для диагноза ОКХ (LoE 4, GoR C)**

В систематический обзор и мета-анализ роли различных клинических признаков и тестов, проводимых у постели пациента, при диагностике ОКХ были включены 17 исследований, в которых была проведена количественная оценка диагностической значимости клинических тестов [15]. Двенадцать переменных факторов, связанных с анамнезом и клиническим обследованием, 5 переменных факторов, связанных с базовыми лабораторными тестами и один фактор, представляющий собой сочетание клинического признака и лабораторного теста, были протестированы в когорте пациентов с абдоминальными болями и подозрением на острый холецистит. Результаты показали, что за исключением симптома Мерфи, ни один из суммарных положительных отношений правдоподобия (ОП) клинического теста не был выше 1,6, и ни один из суммарных отрицательных ОП не

**Table 1. Key questions and key words used to develop the Consensus Conference on Acute Calculous Cholecystitis (ACC).**

Key questions	Key words
1) Diagnosis of ACC: investigations.	Acute calculous cholecystitis Diagnosis, Ultrasound, Gallstones disease diagnosis
2) Treatment of ACC: best options.	Gallstones Dissolution, No-surgery gallstones, Extra-corporeal shock wave lithotripsy, Acute calculous cholecystitis, Gallstone disease, Management Gallstones, Endoscopy, Gallstone removal, Observation gallstones
3) Antibiotic therapy for ACC.	Antibiotics, Acute calculous cholecystitis, Gallstone disease, Management Gallstones
4) Patient selection for surgery: risk stratification <i>i.e.</i> definition of high risk patients	Acute calculous cholecystitis, Gallstone disease, Surgical risk score, High risk patient, old patient, PPOsum score, Apache score
5) Timing for surgery for ACC	Acute calculous cholecystitis, acute cholecystitis
6) Type of surgery for ACC	Acute calculous cholecystitis, Surgery, Laparoscopy, Laparotomy, Cholecystectomy, Partial cholecystectomy, Subtotal cholecystectomy, Cirrhosis, Pregnancy
7) Associated common bile duct stone: suspicion and diagnosis at the presentation	Common bile duct stone; choledocholithiasis; endoscopic ultrasound, MRCP, ERCP
8) Alternative treatments for high risk patients	Acute calculous cholecystitis, Surgery, Gallbladder Drainage, Percutaneous gallbladder drainage, Cholecystostomy, High Risk Patient



был меньше 0,4. Симптом Мерфи имел положительное ОП 2,8 (95% доверительный интервал ДИ, 0,8-8,6) и отрицательное ОП 0,5 (95% ДИ, 0,2-1), но 95% ДИ включал значение 1. Хотя данное исследование было расценено в соответствии с Оксфордской классификацией как одно из высококачественных, оно имеет ряд ограничений. Это исследование не дало информации о доле пациентов с абдоминальными болями и доле пациентов с подозрением на острый холецистит. Хотя ОП значимо для оценки преобладания, объединение пациентов с абдоминальными болями и доли пациентов с подозрением на острый холецистит может быть источником разнородности выборки, так как различные показатели претестовой вероятности могут быть связаны с каждым из них, в результате модифицируя значения ОП. Более того, стандартные показатели при постановке заключительного медицинского диагноза острого холецистита варьировали в различных исследованиях; это могло бы привести к последующей необъективности данных результатов ввиду несовершенства стандартов. В конечном счете, и ОКХ, и острый акалькулезный холецистит были включены в качестве объекта изучения в данном обзоре; результаты могли отличаться, если бы в качестве объекта изучения выступал только ОКХ. В различных проспективных диагностических исследованиях, данные анамнеза, физикального обследования и лабораторные тесты были оценены в большой когорте пациентов, страдающих абдоминальными болями [16]. Диагностическая точность в общей сложности 22 переменных факторов из анамнеза или клинических симптомов, 15 признаков, полученных в ходе клинического обследования, и 2 лабо-

раторных теста были оценены с получением положительного ОП 25,7 и отрицательного ОП 0,24. Диагноз основывался на сочетании клинических тестов без детализации того, как эти клинические тесты комбинировались. Это исследование возможно имеет более низкую силу доказательности, но оно относится к крупному проспективному исследованию, включающему более 1300 пациентов.

**Утверждение 1.2** *Ультразвуковое исследование брюшной полости (УЗИ БП) является предпочтительным первичным визуализационным исследованием для пациентов с клиническим подозрением на наличие ОКХ ввиду его малой стоимости, лучшей доступности, неинвазивности и высокой точности в выявлении камней в желчном пузыре (LoE 2, GoR B)*

Широкая доступность, неинвазивность, отсутствие дозы ионизирующего излучения и короткое время исследования являются теми характеристиками, которые делают УЗИ БП исследованием первой очереди у пациентов с ОКХ [17]. Для того чтобы установить диагноз ОКХ, должны быть удовлетворены два условия: наличие камней в желчном пузыре и наличие воспалительных изменений в его стенке. Нет сомнений в том, что УЗИ БП является лучшим из доступных исследований первой очереди. Мета-анализ, выполненный Shea, в значительной степени поддерживает это утверждение. Суммарная чувствительность и специфичность УЗИ БП в диагностике камней желчного пузыря составляет 84% (95% ДИ: 84-92%) и 99% (95% ДИ: 99-100%), соответственно, если основываться на данных диагностической точности по результатам трех исследований [18].



Рисунок 1.

**Утверждение 1.3 УЗИ БП - это достаточно надежный метод обследования, но его чувствительность и специфичность в диагностике ОКХ относительно низки, если рассматривать принятые УЗ-критерии (LoE 3, GoR C)**

Как показал недавний мета-анализ, диагностическая эффективность УЗИ БП в диагностике воспаления желчного пузыря не так высока, как его эффективность в диагностике камней желчного пузыря [17]. Этот мета-анализ основывался на результатах 26 исследований, включающих в общей сложности 2847 пациентов. Чувствительность в отдельных исследованиях варьировала от 50 до 100%, а специфичность - от 33 до 100%; показывая некоторую неоднородность в диагностической эффективности УЗИ БП. Суммарная чувствительность составила 81% (95% ДИ: 75-87%), а суммарная специфичность равнялась 83% (95% ДИ: 74-89%). Однако, была выявлена значимая неоднородность по индексу несовместимости, который был определен для чувствительности в 80% и для специфичности - в 89%. Авторы обзора также особо отметили, что в 26 исследованиях были сделаны 14 различных определений позитивного УЗИ БП; выявленная же неоднородность рассматривалась, однако, как неубедительная. Качество исследований, как сообщалось, не позволило сделать твердый вывод. Были опубликованы два высококачественных (по Оксфордской классификации) перекрестных исследования диагностической точности [19, 20]. Критерии для выбора пациентов, диагностические критерии, эталонный метод и временной интервал от постановки диагноза до применения эталонного метода были одинаково убедительны и хорошо описаны в обоих этих исследованиях. В исследовании Hwang с соавт. [19], которое включало 107 пациентов, чувствительность 54% (95% ДИ не сообщается) и специфичность 81% (95% ДИ не сообщается) были описаны путем использования сочетания ультразвукового симптома Мерфи, утолщения стенки желчного пузыря более 3 мм и скопления жидкости вокруг желчного пузыря - в качестве основных критериев, и расширения желчных протоков и водянки желчного пузыря - в качестве дополнительных критериев. В исследовании Borgellino с соавт. [20], которое включало 186 пациентов, диагностические критерии были оценены путем многофакторного анализа. Путем многофакторного анализа определены критерии наличия ОКХ: растяжение желчного пузыря, отек стенки и скопление жидкости вокруг желчного пузыря. Наличие, по крайней мере, одного из этих трех критериев по данным УЗИ БП обуславливало чувствительность 83,7% (95% ДИ: 75,1-89,7%) и специфичность 47,7% (95% ДИ: 37,6-58%). Таким образом, оказалось, что роль УЗИ БП в подтверждении или исключении диагноза острого холецистита может быть ограничена в соответствии с используемыми ультразвуковыми критериями.

**Утверждение 1.4 Доказательств диагностической точности компьютерной томографии (КТ) недостаточно. Несмотря на то, что диагностическая точность магнитно-резонансной томографии (МРТ) может быть сопоставима с таковой для УЗИ БП, для подтверждения этого недостаточно данных. Холесцинтиграфия с иминодиуксусной кислотой (HIDA scan) имеет наивысшую чувствительность и специфичность в диагностике острого холецистита, хотя ее низкая доступность, время, требуемое на проведение исследования, и получаемое ионизирующее излучение ограничивают ее применение (LoE 2, GoR B)**

Вследствие слабой диагностической эффективности УЗИ БП в выявлении ОКХ, следует оценить диагностическую точ-

ность других инструментальных методов. Мета-анализ Kieiwiet с соавт. включил исследования КТ, МРТ, и HIDA в дополнение к УЗИ БП [17]. Данные о диагностической точности КТ ограничены. Kieiwiet с соавт. нашли только одно исследование, включающее 49 пациентов. КТ-признаки острого холецистита включали расширение желчного пузыря (41%), утолщение стенки желчного пузыря (59%), уплотнение жировой клетчатки вокруг желчного пузыря (52%), скопление жидкости вокруг желчного пузыря (31%), субсерозный отек (31%) и высокое разрежение желчи в желчном пузыре (24%) [21]. Таким образом, не существует отдельного КТ-признака, который был бы полезен в диагностике ОКХ. Более того, ионизирующее излучение, которому подвергаются эти пациенты, является большой проблемой. Поэтому КТ обычно показана в случае неинтерпретируемого результата сонографии, или если у пациента имеются нечетко выраженные признаки и симптомы [22]. Kieiwiet с соавт. включили три исследования МРТ, в том числе всех 131 пациентов [17]. Суммарная чувствительность была 85% (95% ДИ: 66-95%) и специфичность - 81% (95% ДИ: 69-90%). Имела место значимая неоднородность по чувствительности ( $I^2=65%$ ) и отсутствию неоднородности по специфичности ( $I^2=0%$ ). При прямом сравнительном исследовании диагностическая точность МРТ была сопоставима с таковой для УЗИ БП. Однако это сравнение было основано на двух исследованиях, включающих только по 59 пациентов; поэтому сила доказательства оказалась низкой. Kieiwiet с соавт. включили 40 исследований с общей выборкой в 4090 пациентов, которым была выполнена холесцинтиграфия (HIDA scan). Суммарная чувствительность составила 96% (95% ДИ: 94-97%) и специфичность - 90% (95% ДИ: 86-93%) при отсутствии статистически значимой неоднородности для чувствительности ( $I^2=18%$ ), но при наличии значимой неоднородности для специфичности ( $I^2=76%$ ). В прямом сравнительном исследовании холесцинтиграфии и УЗИ БП, основанном на 11 исследованиях, включающих в общей сложности 1199 пациентов, было доказано, что холесцинтиграфия имеет более высокую диагностическую точность, чем УЗИ БП. Суммарная чувствительность холесцинтиграфии по сравнению с УЗИ БП составила 89% (95% ДИ: 90-97%) и 80% (95% ДИ: 71-87%), соответственно, со значением  $P < 0.001$ . Суммарная специфичность холесцинтиграфии по сравнению с УЗИ БП составила 89% (95% ДИ: 84-92%) и 75% (95% ДИ: 67-82%), соответственно со значением  $P < 0.001$ . Как сообщалось в литературе [23] и особенно отмечено Kieiwiet с соавт. [17], недостаток информации о желчевыводящих путях, низкая доступность холесцинтиграфии и время обследования, занимающее несколько часов, значительно сокращают ее использование в клинической практике.

**Утверждение 1.5 Клинические, лабораторные методы обследования и методы визуализации рекомендованы в их сочетании, хотя наилучшее сочетание методов по-прежнему неизвестно (LoE 4 GoR C)**

Сочетание клинических и ультразвуковых данных может улучшить диагностическую точность; однако, исследования, которые сообщают результаты относительно некоторых комбинаций клинических методов и методов визуализации, встречаются редко. Hwang с соавт. [19] сообщил о 74% чувствительности и 62% специфичности при сочетании положительного симптома Мерфи, повышенного числа нейтрофилов и положительных данных УЗИ БП. Интересно отметить, что в рамках этого исследования чувствительность только повышенного числа нейтрофилов составила

79%, являясь, таким образом, выше, чем 74% чувствительность комбинации клинических, лабораторных тестов и данных УЗИ БП. Более того, специфичность только УЗИ БП была равна 81%, что было выше, чем 62%, присущих сочетанию клинических, лабораторных и ультразвуковых данных.

Другое исследование зарегистрировало 97% чувствительность и 76% специфичность сочетания С-реактивного белка (СРБ) и УЗИ БП. Однако, на основе критериев включения, обобщаемость этих данных может быть затруднена при переносе их в рутинную клиническую практику [24].

Исследование Уокое с соавт. оценивало критерии Токийских рекомендаций и выявило для этих рекомендаций чувствительность 91,2% и специфичность 96,9% [12]. В Токийских рекомендациях объединены различные клинические, лабораторные методы и данные методов визуализации, демонстрируя большую вероятность достижения диагноза. Однако, различные комбинации не были выделены в данном сообщении. Как указывалось выше, обобщаемость этих данных для применения в рутинной клинической практике может быть проблематичной вследствие критериев включения, использованных в этом исследовании.

Полное физикальное обследование должно быть проведено, о чем оставлена запись. Оно должно сочетаться с лабораторными анализами на предмет воспаления и УЗИ БП. В случае неопределенности данных УЗИ БП, но при наличии клинического подозрения на ОКХ, не существует четких показаний, следует ли использовать дорогостоящие, хоть и высокоточные методы диагностики, или лечить пациента эмпирически, как если бы он (она) страдала ОКХ.

## Лечение: лучшие подходы

### **Утверждение 2.1 Растворение камней желчного пузыря, медикаментозная терапия или экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ЭУВЛ) или их сочетание не имеют значения в условиях ОКХ (LoE 2 GoR B)**

Возможность растворения камней желчного пузыря путем приема медикаментов, или разрушение их посредством ЭУВЛ, или сочетание обоих методов вместо механического удаления, никогда не было апробировано в условиях ОКХ. Требуется хороший подбор пациентов для того, чтобы получить удовлетворительные результаты от применения этих вариантов лечения: камни менее 5 мм в диаметре, единичные камни, холестериновые камни, функциональный желчный пузырь и целостность стенки желчного пузыря в случае направления наружных волн на желчный пузырь [25]. Частота рецидива после ЭУВЛ в течение 5 лет составляет от 30 до 50% [26]. Урсодезоксихолевая кислота была неэффективна в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на пациентах, ожидающих плановую холецистэктомию при наличии печеночной колики [27]. Сохранение прежних патогенетических факторов, которые привели к формированию камней желчного пузыря, в первую очередь ответственно за рецидив заболевания после исчезновения камней вследствие нехирургического лечения [28].

### **Утверждение 2.2 Ввиду того, что случаи хирургического удаления камней желчного пузыря в условиях ОКХ не описаны, хирургическое вмешательство в объеме холецистэктомии остается главным вариантом лечения (LoE 4 GoR C)**

Возможность удаления камней желчного пузыря другими возможными путями, кроме холецистэктомии, нико-

гда не была испытана при остром воспалении, а сообщения на этот счет крайне редки. В 2013 году Yong с соавт. опубликовали результаты 316 последовательно выполненных лапароскопических пузырь-сохраняющих холелитотомий. Одномоментное использование холедохоскопа для оценки качества очистки желчного пузыря коренным образом снизило частоту рецидива до 15%, по сравнению с 70% в ранних сообщениях 1980х годов. Основное требование к подбору пациентов - это функционирующий желчный пузырь, что не встречается при ОКХ [29].

### **Утверждение 2.3 Хирургическое вмешательство лучше наблюдения при ОКХ в плане клинического результата и демонстрирует некоторое преимущество в плане соотношения «цена-эффективность» вследствие осложнений, связанных с желчными камнями, и высокой частоты повторной госпитализации пациента и оказываемого хирургического пособия в группе наблюдения (LoE 3 GoR C)**

Мы нашли только одно проспективное рандомизированное исследование, опубликованное в 2011 году, сравнивающее наблюдение при ОКХ с хирургическим вмешательством (Shmidt [30]). 33 пациента были включены в группу наблюдения и 31 пациент - в группу хирургического вмешательства. После среднего периода наблюдения в 14 лет у 33% (11 пациентов) в группе наблюдения возник рецидив заболевания желчного пузыря (8 из 11 - ОКХ), и все потребовали хирургического вмешательства.

Описано, что спустя 5 лет рецидив симптомов встречается в незначительном проценте случаев. Несмотря на ценность длительного наблюдения, мощность этого исследования была недостаточной, на что указывают сами авторы. Более того, из подходящих пациентов 41,3% были исключены по неизвестным причинам, а также не был указан метод рандомизации. В 2014 году Clinical Evidence установил низкий/средний уровень этого исследования [31]. На основании исследования Schmidt по ОКХ и РКИ по симптомному, но неосложненному холелитиазу [32], Brazzelli с соавт. провели клинический анализ и анализ цены-эффективности, сравнив хирургическое вмешательство с наблюдением, основываясь на экономической модели, принятой в Великобритании. Они обнаружили, что у пациентов, попавших в группу наблюдения, чаще встречались осложнения, связанные с холецистолитиазом (14% против 2%), по сравнению с группой хирургического вмешательства; это случалось у пациентов с ОКХ чаще, чем у пациентов только с печеночной коликой. С экономической точки зрения частота хирургического вмешательства в группе наблюдения (с необходимостью повторной госпитализации) свидетельствовала в пользу хирургии. Ввиду малого числа пациентов авторы сделали вывод с оговоркой. Кроме того не все аспекты были проанализированы (такие как абдоминальная боль в отдаленном периоде у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство; стоимость обезболивающих препаратов в группе наблюдения; число обращений пациентов обеих групп к врачу общей практики по поводу симптомов, обусловленных патологией со стороны желчных путей и т.д.) [33, 34].

### **Утверждение 2.4 Антибиотики должны рассматриваться в качестве дополнительной меры; они эффективны в лечении первого эпизода ОКХ, но следует ожидать высокой частоты рецидива. В лечении ОКХ хирургическое вмешательство более эффективно, чем антибиотикотерапия, назначаемая обособленно. (LoE 2 GoR C)**

Хотя ОКХ представляет собой воспалительный процесс



на начальном этапе, может присоединиться вторичная инфекция в случае длительного желчного стаза, вызванного окклюзией желчнопузырного протока камнем или отеком, что в свою очередь может привести к сепсису. В то время как многие врачи поддерживают рутинное назначение антибиотиков всем пациентам с установленным диагнозом острого холецистита, другие сокращают назначение антибиотиков, ограничиваясь пациентами с риском развития сепсиса, на основании данных клинических, лабораторных методов и методов визуализации [35]. Вследствие этого, лечение пациентов, подлежащих отсроченной хирургии или наблюдению, начинают с антибиотиков. В мета-анализе, включающем 9 РКИ по ранней или отсроченной холецистэктомии, Paré с соавт. сообщили о том, что среди 503 пациентов в группе отсроченной операции у 9,3% пациентов антибиотики и поддерживающая терапия были неэффективны с самого начала, и почти у 15% тех, кто вначале ответил на эту терапию, впоследствии случился рецидив. Частота незапланированных хирургических вмешательств составила 26,5%, а у 23% в целом консервативная терапия была безуспешной [36]. Подобные результаты были описаны позже в коокрановском обзоре Gurusamy в 2013 году, включающем только лапароскопическую холецистэктомию. Примерно у 18,3% пациентов, которые получали лечение антибиотиками и подвергались отсроченной лапароскопической холецистэктомии по поводу ОКХ, симптомы рецидивировали в течение периода ожидания [37]. В 2012 году de Mestral с соавт. опубликовали анализ демографического исследования Онтарио-Канада за период 2004-2011 гг. Они отобрали 25397 пациентов с ОКХ. Около 41% этих пациентов не были прооперированы при поступлении. Осложнения, связанные с холелитиазом, учитывались через 6 недель, 12 недель и через 1 год. Частота возникновения таких осложнений составила 14, 19 и 29%, соответственно. Панкреатит и обструкция желчевыводящих путей насчитывали 30% от общего числа этих осложнений. Они чаще встречались у пациентов в возрасте от 18 до 34 лет [10].

**Утверждение 2.5 Холецистэктомия является золотым стандартом лечения ОКХ (LoE 3 GoR C)**

**Утверждение 2.6 Если нет возможности провести оперативное лечение, должны быть назначены медикаменты, такие как антибиотики и анальгетики, а пациенты должны быть направлены в хирургический центр (в зависимости от общего состояния) ввиду высокой частоты осложнений, обусловленных холелитиазом (LoE 5 GoR B)**

Нехирургические варианты лечения (такие как дренирование желчного пузыря) могут рассматриваться в лечении пациентов высокого хирургического риска. Роль нехирургических методов лечения будет проанализирована в другой секции.

### Антибиотикотерапия

Терапия подходящими антимикробными средствами является важным компонентом в лечении пациентов с ОКХ [38, 39]. Антибиотики всегда назначаются при осложненных формах холецистита, а также в случае отсроченного лечения неосложненного холецистита.

**Утверждение 3.1 Пациенты с неосложненным холециститом могут быть вылечены без послеоперационного назначения антибиотиков в случае, если очаг инфекции удален при холецистэктомии (LoE 1 GoR B)**

В недавно опубликованном проспективном РКИ [40], в общей сложности 414 пациентов, пролеченных в 17 французских медицинских центрах по поводу I и II степени ОКХ, и получавших терапию 2 г амоксициллина с клавулановой кислотой три раза в день и однократно в ходе операции были вовлечены после операции в открытое РКИ в период с мая 2010 по август 2012 года, призванное доказать эффективность антибиотикотерапии. Пациенты были рандомизированы в группу без антибиотиков в послеоперационном периоде или в группу пациентов, которым в продолжение дооперационной дозы антибиотика вводили его 3 раза в день в течение 5 дней. Анализ 414 пациентов в соответствии с исходно назначенным лечением показал, что послеоперационная инфекция развилась у 17% (35/207) пациентов в группе без антибиотиков и у 15% пациентов (31/207) в группе с применением антибиотиков (абсолютная разница 1,93%; 95% ДИ, -8,98-5,12%). В анализе по протоколам, который включал 338 пациентов, соответствующие показатели оба составили 13% (абсолютная разница 0,3%; 95% ДИ, -5,0-6,3%). Среди пациентов с ОКХ легкой или средней степени тяжести, которым назначались антибиотики пред- и интраоперационно, отсутствие послеоперационного назначения амоксициллина с клавулановой кислотой не привело к увеличению частоты развития послеоперационной инфекции.

**Утверждение 3.2 При осложненном остром холецистите назначение курса антибиотиков зависит от предположительно задействованных патогенов и факторов риска для случаев выраженной антибиотикорезистентности (LoE 3 GoR B)**

Подходы к эмпирической антибиотикотерапии следует определять в соответствии с наиболее часто выделяемыми микроорганизмами, всегда имея ввиду локальный тренд антибиотикорезистентности. Грам-отрицательные аэробы, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* и анаэробы, особенно *Bacteroides fragilis*, наиболее часто встречаются среди микроорганизмов, выделяемых при инфекции желчевыводящих путей [41, 42]. Патогенность энтерококков при инфекциях желчевыводящих путей остается неясной, и специфическая терапия внебольничной инфекции желчевыводящих путей против этих микроорганизмов обычно не рекомендуется [43]. Для некоторых пациентов с иммуносупрессией, например, после трансплантации печени, всегда следует допускать наличие энтерококковой инфекции и принимать меры к ее лечению [44]. Основная антимикробная резистентность возникает вследствие расширенного спектра бета-лактамаз (ESBL), продуцируемых *Enterobacteriaceae*. Ее часто обнаруживают в случае внебольничной инфекции у пациентов, имеющих те сопутствующие заболевания, которые требуют частого назначения антибиотикотерапии [41, 42]. Внутригоспитальные инфекции часто вызваны более резистентными штаммами. Для этих инфекций рекомендуется комплексный подбор антибиотиков с более широким спектром, так как адекватная эмпирическая терапия является ключевым фактором, оказывающим влияние на послеоперационные осложнения и уровень летальности, особенно у пациентов в критическом состоянии [44]. Хотя нет клинических и экспериментальных данных в поддержку использования у этих пациентов антибиотиков, проникающих в желчевыводящие пути, эффективность антибио-

тиков в лечении инфекции желчных путей может также зависеть от концентрации антибиотиков в желчевыводящих путях. Однако у пациентов с обструкцией желчных протоков проникновение антибиотиков в желчные пути может быть затруднено, и эффективная концентрация в желчных путях может быть достигнута только у малого числа пациентов [45]. Способность антибиотиков проникать в желчные пути (рассчитывается как отношение концентрации в желчи к концентрации в сыворотке) указана в Table 2 [46].

Подбор антимикробной терапии при лечении крайне тяжелых пациентов с ОКХ может представлять трудности. У пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком абдоминальной природы ранняя соответствующая эмпирическая антимикробная терапия оказывает существенное влияние на исход [47]. В проспективном обсервационном исследовании, охватывающим 180 последовательно включенных пациентов с вторичным генерализованным перитонитом, Riche с соавт. [48] показали значительно более высокую летальность при септическом шоке, чем без септического шока (35 против 8%).

Современные международные рекомендации по лечению тяжелого сепсиса и септического шока (Surviving Sepsis Campaign) [49] рекомендуют внутривенное введение антибиотиков широкого спектра с хорошей проникающей способностью в предполагаемое место локализации инфекции в течение первого часа. В случае билиарного сепсиса фармакокинетика лекарств может значительно изменяться у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Доза антибиотиков должна перепроверяться ежедневно на основе как патофизиологического статуса пациента, так и фармакокинетических качеств назначаемого антибиотика [50].

**Утверждение 3.3 Результаты микробиологического анализа полезны при определении индивидуальных целевых лечебных планов для того, чтобы наладить антибиотикотерапию и убедиться в адекватном перекрытии патогенной флоры у пациентов с осложненным холециститом и с высоким риском резистентности к антибиотикам (LoE 3 GoR C)**

Выявление причинного микроорганизма(ов) является необходимым шагом в лечении ОКХ, особенно у пациен-

тов с высоким риском резистентности к антибиотикам, что случается при инфекциях, развившихся в стационаре. Сообщается, что культуры микроорганизмов высеваются из желчи и желчного пузыря при остром холецистите с частотой от 29 до 54% [51-58]. В Table 3 указаны антимикробные препараты, предлагаемые для ОКХ.

### Подбор пациентов для хирургического вмешательства: стратификация рисков (т.е. определение пациентов высокого риска)

ОКХ является неоднородной патологией. Тяжесть воспаления и его потенциал в плане угрозы для жизни во многом определяется общим статусом пациента. Имело бы смысл обсудить то, что альтернативные способы лечения по сравнению с холецистэктомией могут принести пользу пациентам с низким функциональным резервом. Мы провели поиск среди доступной литературы для выявления параметров, которые позволяют стратифицировать риск операции в этой популяции и верифицировать, существует ли какой-нибудь доступный метод для

**Table 2. Antibiotics commonly used to treat biliary tract infections and their biliary penetration ability [46].**

Good penetration efficiency (ABSCR > =1)	Low penetration efficiency (ABSCR <1)
Piperacillin/tazobactam (4.8)	Ceftriaxone (0.75)
Tigecycline (>10)	Cefotaxime (0.23)
Amoxicillin/clavulanate (1.1)	Meropenem (0.38)
Ciprofloxacin (>5)	Ceftazidime (0.18)
Ampicillin/Sulbactam (2.4)	Vancomycin (0.41)
Cefepime (2.04)	Amikacin (0.54)
Levofloxacin (1.6)	Gentamicin (0.30)
Penicillin "G" (>5)	
Imipenem (1.01)	

ABSCR Antibiotics Bile/Serum Concentration Ratio.

**Table 3. Antimicrobial regimens suggested for acute calculous cholecystitis.**

Community acquired	Health-care associated
1) Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations based regimens AMOXICILLIN/CLAVULANATE (in stable patients) TICARCILLIN/CLAVULANATE (in stable patients) PIPERACILLIN/TAZOBACTAM (in unstable patients)	TIGECYCLINE + PIPERACILLIN/TAZOBACTAM (in stable patients) IMIPENEM/CILASTATIN +/- TEICOPLANIN (only in unstable patients) MEROPENEM +/- TEICOPLANIN (only in unstable patients) DORIPENEM +/- TEICOPLANIN (only in unstable patients)
2) Cephalosporins based regimens CEFTRIAZONE + METRANIDAZOLE (in stable patients) CEFEPIME + METRANIDAZOLE (in stable patients) CEFTAZIDIME + METRANIDAZOLE (in stable patients) CEFOZOPRAM + METRANIDAZOLE (in stable patients)	
3) Carbapenem based regimens ERTAPENEM (in stable patients) IMIPENEM/CILASTATIN (only in unstable patients) MEROPENEM (only in unstable patients) DORIPENEM (only in unstable patients)	
4) Fluoroquinolone based regimens (In case of allergy to beta-lactams) CIPROFLOXACIN + METRONIDAZOLE (only in stable patients) LEVOFLOXACIN + METRONIDAZOLE (only in stable patients) MOXIFLOXACIN (only in stable patients)	
5) Glycylcycline based regimen TIGECYCLINE (in stable patients if risk factors for ESBLs)	



выбора наилучшего пути действия в указанной группе пациентов высокого риска.

**Утверждение 4.1 Возраст пациента свыше 80 лет при ОКХ является фактором риска плохого клинического течения, осложнений и смерти (LoE 3 GoR B)**

Некоторые исследования определяют пожилой и старческий возраст в качестве периоперационного фактора риска при холецистэктомии. Однако не ясно, является ли ранняя лапароскопическая холецистэктомия наилучшим методом лечения для пожилых пациентов с ОКХ. В ретроспективном когортном исследовании, проведенном Kirshtein с соавт., возрастные группы выше и ниже 75 лет существенно отличались по уровню летальности (4,8% против 0,5%), частоте осложнений (31% против 15%) и среднему койко-дню (3,9 против 2,8) [59]. Недавнее исследование Nielsen с соавт. продемонстрировало, что отношение шансов по летальности у пациентов с ОКХ старше 80 лет с низким анестезиологическим риском (американский индекс анестезиолога (ASA) I-II) было значительно выше, чем в возрастных группах от 65 до 79 и от 50 до 64 лет (30,9% против 5,5% против 1%) [60]. В соответствии с Girgin с соавт. возраст пациентов, Мангеймский индекс перитонита  $\geq 29$  и сопутствующие заболевания существенно связаны с осложнениями, в то время как увеличение возраста и снижение числа лейкоцитов значимо связаны с летальностью при гангренозном холецистите [61]. В серии клинических случаев, описанных Lupincacci с соавт., летальность пациентов старше 80 лет составила 34,2% при срочной холецистэктомии по сравнению с 0% в группах планового и полупланового оперативного лечения. Частота осложнений и койко-день также отличались статистически значимо. Однако в этом исследовании пациенты с ASA III-IV встречались значительно чаще в группе срочной холецистэктомии (76% против 25,6% и против 28,6%), а само число лапароскопических холецистэктомий было крайне мало (20% против 81,3% против 82,8%) [62].

Несколько ретроспективных когортных исследований сравнивают результаты ранней и отсроченной холецистэктомии у возрастных пациентов с ОКХ. Они не демонстрируют существенные отличия в частоте летальности и послеоперационных осложнений [63-66]. Исследование Cull с соавт. показало, что повторные эпизоды панкреатита, холестита и холангита встречались значимо реже после ранней, чем после отсроченной холецистэктомии, независимо от того, была ли выполнена перед операцией чрескожная холецистостомия [65]. Эти данные подтвердили результаты недавнего демографического анализа на примере Системы данных об исках страховой компании (Medicare Claims Data System). В этом анализе, отсутствие окончательного хирургического лечения возрастного населения при первичной госпитализации связано с повторной госпитализацией по поводу холелитиаза в течение 2 лет у 38% этих пациентов по сравнению с 4,4% у пациентов той же группы, которым была выполнена ранняя холецистэктомия [67].

**Утверждение 4.2 Сопутствующий сахарный диабет не является противопоказанием к срочной операции, но должен рассматриваться в качестве одной из частей всего спектра сопутствующих заболеваний пациента (LoE 3 GoR C)**

В 1995 году Shpitz с соавт. показали большую частоту возникновения сердечно-сосудистого заболевания и

сопутствующей бактерибии у диабетиков, которым была выполнена срочная холецистэктомия по поводу ОКХ; однако, они не указали на наличие значимых отличий в послеоперационном результате [68]. Недавний анализ большой серии холецистэктомий при ОКХ, проведенный Национальной хирургической программой улучшения качества оказания помощи Американского общества хирургов, продемонстрировал, что диабет увеличивал риск летального исхода (4,4% против 1,4%, скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,79 (95% ДИ: 1,09-2,94), скорректированное Р-значение = 0,022), сердечно-сосудистых осложнений (2,3 против 0,5%; ОШ 2,5 (95% ДИ: 1,25-4,99); скорректированное Р-значение = 0,010) и почечной недостаточности (2,5 против 0,3%; ОШ 3,91 (95% ДИ: 1,82-8,40); скорректированное Р-значение = 0,001) [69]. Второе исследование похожей выборки показало, что отсрочка в операции среди диабетиков была связана со значительно более высокими шансами развития инфекции области хирургического вмешательства и более высоким койко-днем. Схожие значения не были найдены у пациентов этой выборки без диабета [70]. Предполагается, что быстрая реализация программы действий диабетикам подходит.

**Утверждение 4.3 В настоящее время отсутствуют шкалы оценки риска хирургического вмешательства у пациентов с ОКХ. ASA, POSSUM и APACHE II позволяют определить риск хирургического вмешательства у пациентов с перфорацией желчного пузыря, наибольшая точность соответствует шкале APACHE II. Однако, APACHE II создана для прогнозирования риска осложнений и летальности у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии: ее использование для предоперационной оценки пациента должно рассматриваться как расширенное применение оригинального варианта данной шкалы (LoE 4 GoR C). Следовательно, необходимы полноценные многоцентровые проспективные исследования для оценки различных факторов риска и необходимости использования различных шкал**

Ни одна из существующих клинических шкал для оценки хирургического риска при острой хирургической патологии не была признана достоверной для ОКХ. Недавно в Токийских рекомендациях 2013 года (TR13) была предпринята попытка проанализировать неоднородность пациентов с ОКХ, получающих консервативное лечение, которая включает в себя некоторые элементы стратификации рисков. Они предлагают этапную систему на основе критериев оценки степени тяжести, таких как степень местного воспаления и общего состояния пациентов, не применяя ни одну из актуальных клинических шкал оценки рисков [71]. Тем не менее, в их классификации отсутствует клиническая валидизация, и она не была подтверждена исследованиями, показавшими улучшение результатов лечения после ее применения. Фактически, ретроспективные исследования не смогли показать существенную пользу от данной классификации [13]. В 2006 г. Yi с соавт. распределили риски в соответствии со шкалой ASA. Исследование показало значимую разницу в заболеваемости (20% против 9,1%) у пациентов с ASA III по сравнению с ASA I, без существенной разницы по частоте конверсий, времени восстановления и длительности послеоперационного госпитального периода [72]. Единственное доступное сравнительное исследование шкал оценки риска (ASA, APACHE II и POSSUM), ограничено серией ОКХ, осложненных перфорацией. В исследовании

подчеркивается значительная связь всех трех шкал с показателями осложнений и смертности. Шкалы POSSUM и APACHE II показали лучший результат при прогнозировании риска, по сравнению с ASA [73]. Наконец, мы бы хотели отметить, что польза любой шкалы заключается именно в дополнении, а не в навязывании показаний к хирургическому лечению: иными словами, не все особенности пациента (к примеру - недавняя установка коронарного стента, тромбоэмболия легочной артерии и т.д.) будут учтены в любой шкале.

### **Выбор времени для хирургического лечения: что такое ранняя холецистэктомия?**

Несколько рандомизированных контролируемых сравнительных исследований были посвящены изучению ранней и отсроченной лапароскопической холецистэктомии [74-82].

Определение ранней и отсроченной лапароскопической холецистэктомии по разному трактовалось в различных исследованиях. В общем, ранняя лапароскопическая холецистэктомия была определена как операция, выполняемая у пациентов с острым холециститом с симптоматикой в течение менее чем 72 ч или с симптомами в течение менее чем 7 дней, но имевших место в течение от 4 до 6 суток от момента формулировки диагноза. Приблизительно это означает 10 дней с момента появления симптомов. Отсроченная лапароскопическая холецистэктомия определяется как операция, выполненная с 7 по 45 сутки или не ранее 6 недель после первоначальной формулировки диагноза.

**Утверждение 5.1 Ранняя лапароскопическая холецистэктомия предпочтительнее отсроченной лапароскопической холецистэктомии у больных с ОКХ в том случае, если она будет выполнена в течение 10 дней с момента появления симптомов (LoE 1 GoR A)**

Различные пациенты были включены в исследование, но определение ранней лапароскопической холецистэктомии, используемое в этих исследованиях, в которых сравнивались ранняя и отсроченная лапароскопическая холецистэктомия, выполняемая в течение 6 недель после первоначального диагноза, было разное в различных исследованиях. Клинические данные были получены в результате шести исследований. В целом, систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, которые включали клинические данные пяти из шести вышеупомянутых массивов, показали, что не было выявлено существенной разницы в частоте развития осложнений или конверсий в открытую холецистэктомию между неотложной и отсроченной лапароскопической холецистэктомией, а среднее количество дней госпитализации при ранней лапароскопической холецистэктомии достоверно оказалось на 4 дня меньше, чем при отложенной хирургической активности [37]. Шестое исследование, которое не было включено в систематический анализ, также показало схожие результаты (т.е. не было отмечено значимой разницы в частоте развития осложнений между неотложной и отсроченной лапароскопической холецистэктомией, а пребывание в стационаре было менее на 4 дня при ранней лапароскопической холецистэктомии, по сравнению с отсроченной), несмотря на включение в массив пациентов с симптоматикой в течение 72 часов и более [81].

**Утверждение 5.2 Лапароскопическая холецистэктомия не должна предлагаться пациентам по истечении 10 дней с момента появления симптомов, если только не произошло ухудшение в виде развития перитонита или сепсиса, что требует экстренного хирургического вмешательства. У пациентов с длительностью симптоматики более 10 дней, отсроченная холецистэктомия, по истечении 45 дней, является предпочтительнее экстренной операции (LoE 2 GoR B)**

В одном исследовании сравнивали раннюю лапароскопическую холецистэктомию и отсроченную, которая выполнялась в промежутке с 7 до 45 дней от первичной диагностики [83]. В этом исследовании не оценивалась продолжительность симптоматики у пациентов. Ранняя лапароскопическая холецистэктомия выполнялась в течение 24 ч после поступления в клинику, в то время как отсроченная операция проводилась между 7 и 45 сутками с момента поступления в клинику. Данное исследование показало, что частота осложнений была выше в группе с отсроченной лапароскопической холецистэктомией, и продолжительность пребывания в стационаре была на 5 дней больше при отсроченной лапароскопической холецистэктомии [83]. При оценке конверсии лапароскопической операции в открытую холецистэктомию значимой разницы между двумя группами выявлено не было [83].

**Утверждение 5.3 Ранняя лапароскопическая холецистэктомия должна быть выполнена как можно скорее, но не позже 10 дней с момента появления симптомов. Тем не менее, следует отметить, что раннее выполнение операции уменьшает общее время госпитализации и частоту развития осложнений (LoE 2 GoR B)**

Одно рандомизированное контролируемое исследование было посвящено сравнению ранней лапароскопической холецистэктомии, выполняемой так быстро, как только позволяет занятость операционной, с ранней лапароскопической холецистэктомией, выполняемой после разрешения симптомов, но в течение 5 дней с момента поступления [74], у пациентов с ОКХ. Длительность симптоматики до госпитализации не оценивалась в данном исследовании. Не было отмечено статистически значимых различий в частоте осложнений или конверсии в открытую холецистэктомию между пациентами, которым была выполнена операция при первой возможности по сравнению с теми, кто перенес операцию после разрешения симптомов, но в течение 5 дней с момента поступления [74]. Тем не менее, продолжительность пребывания в стационаре была меньше у пациентов, которым операция была выполнена при первой возможности, по сравнению с теми пациентами, у которых операция была выполнена после исчезновения симптоматики, но в течение 5 дней с момента поступления [74]. Данные масштабного анализа, включавшего приблизительно около 95000 пациентов с ОКХ, показали, что пациенты, которым была выполнена операция в течение 2 дней после госпитализации, имели меньшее количество осложнений, чем те, кто был прооперирован с 2 по 5 сутки, а также те, кто перенес операцию между 6 и 10 сутками. Значимой разницы в группах по конверсии в открытую операцию отмечено не было [84]. Наконец, некоторые исследования показывают, что выполнение холецистэктомии как можно скорее, особенно согласно сценарию, предложенному Службой неотложной хирургической помощи (Acute Care Surgery Service), снижает общую стоимость лечения [83, 85, 86].

## Вид хирургического вмешательства

**Утверждение 6.1 При ОКХ лапароскопический доступ изначально должен быть использован во всех случаях, за исключением абсолютных анестезиологических противопоказаний или септического шока (LoE 2 GoR B)**

В соответствии с Токийскими рекомендациями 2013 (TR 13), лапароскопическая холецистэктомия в настоящее время принята в качестве безопасной хирургической техники при выполнении опытными хирургами, даже при ОКХ. В TR13 описано хирургическое лечение ОКХ в зависимости от степени тяжести заболевания. Ранняя лапароскопическая холецистэктомия показана пациентам с I (легкой) степенью ОКХ. Ранняя лапароскопическая холецистэктомия также показана пациентам с II (средней) степенью ОКХ в специализированных учреждениях, но в случае признаков серьезного локального воспалительного процесса (лейкоциты > 18,000; мягкое болезненное образование в правом подреберье, определяемое пальпаторно и более 72 часов от начала заболевания) следует назначать консервативное лечение с дренированием желчного пузыря и последующей отсроченной холецистэктомией. У пациентов с тяжелыми местными осложнениями, такими как желчный перитонит, эмфизематозный, гангренозный и гнойный холецистит, проводится неотложная операция (открытая или лапароскопическая) наряду с обычной вспомогательной терапией. Для III (тяжелой) степени ОКХ TR13 предлагают дренирование желчного пузыря и отсроченную холецистэктомию после улучшения общего состояния пациента [71]. Некоторые научные общества также рекомендуют, даже активнее чем TR13, применять лапароскопическую холецистэктомию при ОКХ в качестве операции выбора [87-89].

**Утверждение 6.2 Лапароскопическая холецистэктомия при ОКХ - это безопасная, часто выполняемая операция, которая имеет невысокую частоту осложнений и ведет к уменьшению времени пребывания в стационаре (LoE 1 GoR A)**

Хотя Borzellino с соавт. в своем мета-анализе показали, что лапароскопия не показана для всех пациентов с ОКХ ввиду трудности выполнения холецистэктомии у больных с тяжелой формой воспаления [90], несколько последних клинических анализов, рандомизированных исследований сравнили лапароскопическую и открытую холецистэктомию ОКХ [91-100]. Недавно опубликованные результаты мета-анализа показали, что лапароскопическая холецистэктомия при ОКХ является предпочтительным доступом с более низкой частотой смертности и осложнений, существенно меньшим периодом послеоперационного пребывания в стационаре и меньше частотой развития пневмонии и раневой инфекций, по сравнению с открытым доступом. Коэффициент конверсии в диапазоне от 8 до 35% [101].

**Утверждение 6.3 Среди пациентов с факторами высокого риска - при наличии цирроза печени класса А и В по Чайлд-Пью, беременности и в возрасте старше 80 лет, лапароскопическая холецистэктомия при ОКХ является доступной и безопасной операцией (LoE 3 GoR C)**

Некоторые исследования показали, что лапароскопическая холецистэктомия должна быть операцией выбора у определенных категорий пациентов, таких, как пожилые люди или беременные женщины [102, 103]. Согласно мета-анализу, опубликованному de Goede с соавт., плановая лапа-

роскопическая холецистэктомия у пациентов с циррозом печени класса А и В по Чайлд-Пью ведет к значительно меньшему количеству послеоперационных осложнений, уменьшению длительности госпитализации и более быстрому возвращению к полноценному питанию, по сравнению с открытой операцией [104]. Согласно Lucidi с соавт. лапароскопическую холецистэктомию следует рекомендовать в качестве операции выбора у пациентов с циррозом; однако, рекомендации для лапароскопической холецистэктомии у больных с циррозом печени класса С окончательно не определены [105]. Цирроз является существенным фактором риска в хирургии. Лапароскопическая холецистэктомия у пациентов с циррозом существенно увеличивает продолжительность хирургического вмешательства, увеличивает интраоперационную кровопотерю, частоту конверсий, длительность госпитализации, частоту общих осложнений и смертности по сравнению с пациентами без цирроза [106]. Степень тяжести заболевания у пациентов с циррозом, перенесших лапароскопическую холецистэктомию, непосредственно связана со степенью тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью [107, 108]. У пациентов с прогрессирующим циррозом и портальной гипертензией тяжелой степени могут возникнуть определенные интраоперационные технические трудности, такие как наличие портальной каверномы, трудности доступа к треугольнику Кало и диссекция ворот желчного пузыря, наличие спаек и патологического разрастания сосудов, или трудности в остановке кровотечения из ложа печени. Субтотальная холецистэктомия может позволить избежать многих из этих трудностей [109]. В итоге, лапароскопическая операция должна быть методом выбора при холецистэктомии у пациентов с циррозом печени класса А и В по Чайлд-Пью. Выбор доступа у пациентов с циррозом печени класса С по Чайлд-Пью до сих пор остается предметом для дискуссий. В первую очередь необходимо избегать выполнения холецистэктомии у таких пациентов, пока не появятся четкие показания, такие как ОКХ резистентный к антибактериальным препаратам [105].

**Утверждение 6.4 Лапароскопическая или открытая субтотальная холецистэктомия являются правильным выбором при прогрессирующем воспалительном процессе, гангрене желчного пузыря или при условиях «трудного желчного пузыря», когда анатомическое строение трудно распознается, и наиболее вероятно повреждение общего желчного протока (LoE 2 GoR A)**

Недавно проведенный Elshaer с соавт. систематический обзор с мета-анализом показал, что субтотальная холецистэктомия выполнялась при помощи лапароскопии (72,9%), открытым доступом (19,0%) и с применением лапароскопии с последующей конверсией в открытый доступ (8,0%). Наиболее частыми показаниями явились тяжелый холецистит (72,1%), сопровождающийся холелитиазом при наличии цирроза печени и портальной гипертензии (18,2%), и эмпиема или перфорация желчного пузыря (6,1%). Они пришли к выводу, что субтотальная холецистэктомия является важным инструментом при сложных холецистэктомиях и достигает частоты развития осложнений, сравнимой с частотой, описанной для тотальной холецистэктомии в простых случаях [110]. Альтернативная хирургическая тактика заключается в выделении дна желчного пузыря, после чего поэтапно выделяются воронка желчного пузыря, пузырный проток



и артерия: при использовании этой техники всегда необходимо помнить о риске повреждения анатомических структур [111, 112].

**Утверждение 6.5 В случае ярко выраженного местного воспалительного процесса, спаек, кровотечения в треугольнике Кало или при подозрении на повреждение желчных протоков, настоятельно рекомендуется рассмотреть возможность конверсии в открытую операцию (LoE 3 GoR B)**

Tang с соавт. в своем систематическом обзоре, определили принципиальные факторы риска для выполнения конверсии при лапароскопической холецистэктомии. Факторы, которые оказываются значимыми, включают в себя мужской пол, преклонный возраст, избыточный вес, цирроз, наличие в анамнезе хирургических пособий на верхнем этаже брюшной полости, тяжелую степень остро-го и хронического холецистита, а также экстренную лапароскопическую холецистэктомию. Сочетание факторов риска пациента и заболевания ведет к увеличению частоты конверсии [113]. Согласно Giger с соавт. обширное воспаление, спайки и постепенное увеличение количества экссудата могут сделать лапароскопическое выделение треугольника Кало и распознавание анатомии желчевыводящих путей трудновыполнимым и опасным. Таким образом, конверсия в открытую операцию настоятельно рекомендуется для обеспечения безопасности пациентов в таких сложных условиях [114]. Повышенный уровень лейкоцитов ( $>18 \times 10^9/\text{л}$ ) и температура более  $38^\circ\text{C}$  являются факторами, указывающими на развитие осложнений и необходимость выполнения конверсии [115]. Sugrue с соавт. недавно предложили новую шкалу для оценки интраоперационных проблем холецистэктомии с целью определения объективных показателей для конверсии в открытую операцию [116] и для прояснения и стандартизации определения «сложной хирургии». В соответствии с исследованием Eldar с соавт. частота осложнений при ОКХ была связана с продолжительностью жалоб более 48 часов, гангренозным холециститом, мужским полом, возрастом более 60 лет, сопутствующими заболеваниями, наличием крупных желчных камней и повышенным уровнем билирубина в крови. В целом, лапароскопическая холецистэктомия является безопасным оперативным пособием при всех формах ОКХ, с довольно низкой частотой конверсии и частотой осложнений [117], исключая гангренозный холецистит, при котором частота конверсии находится в диапазоне от 4 до 40% [87, 117]. В заключение, такие факторы как гангренозный холецистит, неясная анатомия, кровотечение, повреждение желчных протоков, наличие спаек и наличие в анамнезе хирургического вмешательства на верхнем этаже брюшной полости представляют именно те клинические условия, при которых необходимо настоятельно рассмотреть возможность перехода к открытой холецистэктомии [118].

#### **Желчный камень в общем желчном протоке: подозрение и диагностика при проявлениях**

Холедохолитиаз, т.е. наличие камней в общем желчном протоке, наблюдается в 10-20% случаев у пациентов с желчнокаменной болезнью, с более низкой частотой в диапазоне от 5 до 15% при ОКХ [119-122]. Обследование с целью выявления холедохолитиаза требует времени и может отсрочить хирургическое вмешательство. В связи с относительно низкой частотой встречаемости холедохо-

литиаза при ОКХ, проблема заключается в выявлении пациентов с высокой вероятностью наличия холедохолитиаза, у которых дальнейший диагностический поиск приведет к положительному результату и окончательно удалению камней. Необычным состоянием, которое имитирует холедохолитиаз, является синдром Мириззи, который встречается у 1% больных с холедохолитиазом: предоперационное обследование может помочь в диагностике, хотя в подавляющем большинстве случаев признаки данного синдрома обнаруживаются во время операции [123, 124].

**Утверждение 7.1 Повышение биохимических ферментов печени и/или уровня билирубина в крови не является достаточным основанием для выявления холедохолитиаза у пациентов с ОКХ и требует проведения дополнительного диагностического поиска (LoE 2 GoR B)**

Биохимический анализ крови издавна имел большую практическую значимость для определения наличия холедохолитиаза. Тем не менее, большинство опубликованных исследований описывает пациентов без ОКХ, а также включают в себя пациентов с бессимптомным холелитиазом. Показатели биохимических ферментов печени в пределах нормы имеют отрицательную прогностическую ценность равную 97%, в то время как положительная прогностическая ценность любых отклонений от нормы в показателях биохимических ферментов печени составляет всего 15% [125]. Положительная прогностическая ценность функции печени является сомнительным инструментом для верификации холедохолитиаза, даже в случаях отсутствия ОКХ, и находится в пределах от 25 до 50% [119, 126, 127]. На самом деле, при ОКХ, показатели биохимического анализа крови могут быть изменены из-за остро воспалительного процесса желчного пузыря и желчевыводящих путей. От 15 до 50% пациентов с ОКХ показывают повышение ферментов печени без наличия холедохолитиаза. Song с соавт. продемонстрировали, что 424 из 1178 пациентов с ОКХ имели повышенные показатели печеночных ферментов (АЛТ и АСТ более чем в два раза превышали верхнюю границу нормы). Из них только у 246 (58%) был диагностирован холедохолитиаз [128]. Chang с соавт. показали, что 51 и 41% пациентов с ОКХ без холедохолитиаза имели повышенный уровень АЛТ и АСТ, соответственно. Тем не менее, повышение уровня билирубина с лейкоцитозом может предсказать развитие гангренозного холецистита [129]. Padda и соавт. показали, что около 30% пациентов с ОКХ без холедохолитиаза имели отклонения от нормы щелочной фосфатазы (ЩФ) и/или билирубина, а 50% имели изменения уровня АЛТ. Среди пациентов с ОКХ и холедохолитиазом, 77% имели отклонения от нормы ЩФ, 60% демонстрировали изменения количества билирубина, и у 90% отмечался повышенный уровень АЛТ. При многомерном анализе увеличенный размер общего желчного протока и повышенный уровень АЛТ и ЩФ располагали к развитию холедохолитиаза [130]. Диагностическая точность показателей, таких как билирубин в сыворотке крови, увеличивается для холестаза в зависимости от продолжительности и тяжести обструкции. Специфичность уровня билирубина в сыворотке крови для холедохолитиаза составила 60% с пороговым уровнем 1,7 мг/дл и 75% при достижении порога в 4 мг/дл [126]. Тем не менее, средний уровень билирубина у больных с холедохолитиазом обычно ниже (от 1,5 до 1,9 мг/дл) [119, 127]. В проспективном исследо-

вании, Silvestein сообщил о диагностической точности билирубина и ЩФ в сыворотке на двух пороговых уровнях для каждого показателя. Билирубин в сыворотке крови при показателе более чем 22,23 мкмоль/л имел чувствительность 0,84 (95% ДИ: 0,65-0,94) и специфичность 0,91 (ДИ: 0,86-0,94). Анализ билирубина при пороговом значении, которое более чем в два раза превышало верхнюю границу нормы, имел чувствительность 0,42 (95% ДИ: 0,22-0,63) и специфичность 0,97 (95% ДИ: 0,95-0,99). Для ЩФ при пороговом значении более 125 IU/L, чувствительность составила 0,92 (95% ДИ: 0,74-0,99), а специфичность 0,79 (95% ДИ: 0,74-0,84). Для ЩФ при превышении верхней границы нормы в два раза и более чувствительность составила 0,38 (95% ДИ: 0,19-0,59), а специфичность 0,97 (95% ДИ: 0,95-0,99) [131, 132].

**Утверждение 7.2 При УЗИ визуализация камней в общем желчном протоке является значимым критерием для формулировки диагноза холедохолитиаз. (LoE 5 GoR D). Косвенные признаки присутствия камней, такие как увеличение диаметра общего желчного протока, не являются достаточными для верификации холедохолитиаза у пациентов с ОКХ и требуют дальнейшего диагностического поиска (LoE 1 GoR A)**

УЗИ является методом выбора из методов визуализации для диагностики ОКХ. Общий желчный проток может быть одновременно и визуализирован, и исследован. Недавно были опубликованы результаты мета-анализа, который оценивал диагностические возможности ультразвукового исследования [131]: чувствительность метода в диапазоне от 0,32 до 1,00 с суммарным показателем чувствительности 0,73 (95% ДИ: 0,44-0,90), специфичность колебалась в пределах от 0,77 до 0,97 с суммарным показателем 0,91 (95% ДИ: 0,84-0,95). В ретроспективном анализе Boys с соавт. [133] показали, что при УЗИ диаметр общего желчного протока у пациентов с ОКХ без и с холедохолитиазом составил 5,8 и 7,1 мм, соответственно (P=0,004). Диаметр более 10 мм был связан с холедохолитиазом в 39% случаев, а диаметр менее 9,9 мм был связан с наличием камней в общем желчном протоке в 14%. Авторы пришли к выводу, что изменение диаметра общего желчного протока при УЗИ не является достаточным критерием для выявления пациентов с существенным риском развития холедохолитиаза.

**Утверждение 7.3 Оценка показателей биохимического анализа крови, включая АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, гамма-глутамилтрансферазу (ГГТ), и УЗИ должны проводиться у всех пациентов с ОКХ для оценки риска развития холедохолитиаза (LoE 2 GoR B)**

Несколько прогностических шкал для холедохолитиаза были предложены и одобрены, но ни одна из них не является специфичной для ОКХ. Реализация этих шкал в клинической практике на данный момент сомнительна [126, 134-138]. Клиницисты сочетают одни и те же клинические признаки по-разному. Nugrier с соавт. сочетают диаметр общего желчного протока более 12 мм, камни в желчном пузыре менее 10 мм, пожилой возраст и выраженную симптоматику заболевания; Barkun с соавт. комбинируют возраст старше 55 лет, повышенный уровень билирубина в сыворотке крови, расширенный общий желчный проток и признаки холедохолитиаза; Menezes сочетает возраст более 55 лет, мужской пол, восходящий холангит, расширенный общий

желчный проток, холедохолитиаз и изменения показателей ферментов печени; Soltan с соавт. включают клиническую картину заболевания, изменения в показателях ферментов печени, расширенный общий желчный проток и наличие холедохолитиаза; Sun с соавт. комбинируют мужской пол, изменения показателей печеночных ферментов и расширение общего желчного протока; Sarli с соавт. сочетают положительный результат при УЗИ и изменения показателей ферментов печени. Американское Общество Гастроинтестинальных Эндоскопистов (ASGE) и Общество Американских Гастроинтестинальных Эндоскопических Хирургов (SAGES) комбинировали различные опубликованные клинические шкалы и предложили деление пациентов на три уровня риска развития холедохолитиаза: низкий риск (<10%), умеренный (от 10 до 50%) и высокий риск (> 50%), основываясь на прогностических факторах, указывающих на предрасположенность к холедохолитиазу, упомянутых в своих рекомендациях [139]. Предложенная классификация имеет четкие клинические проявления. При низком риске холедохолитиаза необходимо выполнять операцию без дальнейшего диагностического поиска. Пациенты с умеренным риском должны быть подвергнуты второму уровню обследования: предоперационное эндоскопическое УЗИ или магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), либо интраоперационное выполнение лапароскопического УЗИ или лапароскопической холангиографии, чтобы выбрать пациентов, которые нуждаются в хирургическом удалении камней во время или после операции. Пациентам с высоким риском холедохолитиаза должны выполняться диагностическая и лечебная эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ).

**Утверждение 7.4 Риск холедохолитиаза должен быть стратифицирован в соответствии с предложенной классификацией, основанной на рекомендациях Американского общества гастроинтестинальных эндоскопистов (ASGE) и Общества американских гастроинтестинальных эндоскопических хирургов (SAGES) (LoE 5 GoR D)**

Рекомендации ASGE по-видимому являются наилучшим инструментом для диагностики и лечения холедохолитиаза при ОКХ [139]. Тем не менее, согласно этой классификации пациенты с высоким риском имеют вероятность развития холедохолитиаза более 50%: это означает, что до 49% пациентов, которым будет выполнена ЭРХПГ, могут не иметь холедохолитиаза, и, принимая во внимание возможные осложнения ЭРХПГ, это является неприемлемым. По этой причине мы предпочитаем более осторожный подход: только пациентов с признаками холедохолитиаза при УЗИ следует относить к высокому риску, после чего непосредственно подвергнуть их диагностической и лечебной ЭРХПГ; пациентов с общим билирубином в крови >4 мг/дл или с увеличенным диаметром общего желчного протока, выявленном на УЗИ, плюс с уровнем билирубина от 1,8 до 4 мг/дл, следует относить к группе умеренного риска, и им необходимо пройти дальнейшее обследование в виде эндоскопического УЗИ или МРХПГ, либо в виде интраоперационного лапароскопического УЗИ или холангиографии для того, чтобы избежать осложнений ЭРХПГ. Модифицированная классификация рисков развития холедохолитиаза представлена в Table 4.

**Утверждение 7.5 Пациентам с умеренным риском развития холедохолитиаза должны быть выполнены предоперационное МРХПГ, эндоскопическое УЗИ, интраоперационная холангиография или лапароскопическое УЗИ в зависимости от доступности и опыта специалистов (LoE 1 GoR A)**

Два предоперационных метода визуализации доступны для диагностики холедохолитиаза - МРХПГ и эндоскопическое УЗИ. Данные диагностические методики, в соответствии с рекомендациями ASGE [139], должны быть использованы у пациентов с умеренным риском холедохолитиаза и, как было показано, приводят к отсрочке окончательного лечения ОКХ [133]. С другой стороны, эти исследования могут исключить наличие холедохолитиаза с высокой точностью, что позволит избежать дальнейшего применения таких инвазивных процедур, как ЭРХПГ или интраоперационной холангиографии с их осложнениями. Действительно, использование данных методов привело к уменьшению применения ЭРХПГ в пределах от 30 до 75% от всех пациентов [140-142]. В кокрановском мета-анализе сравнивались эти два различных метода [143]: оба имели хорошую диагностическую точность и достоверно не отличались друг от друга, с общей чувствительностью 95% для эндоскопического УЗИ и 93% для МРХПГ и общей специфичностью 97% и 96% соответственно. Как отмечают некоторые авторы, интерпретирующие схожие результаты, необходимо учитывать другие факторы (доступность, стоимость, наличие обученного персонала, время задержки хирургического вмешательства) помимо диагностической эффективности методики, что может также существенно повлиять на принятие решения при выборе метода визуализации [144].

**Утверждение 7.6 Пациентам с высоким риском развития холедохолитиаза должны быть выполнены предоперационное ЭРХПГ, интраоперационная холангиография, лапароскопическое УЗИ в зависимости от доступности метода и опыта специалистов (LoE 1 GoR A)**

ЭРХПГ имеет как диагностическое и лечебное значение в лечении холедохолитиаза, но является инвазивной процедурой с потенциальными серьезными осложнениями. В литературе подчеркивается, что диагностическая ЭРХПГ имеет свои риски. Осложнения, которые могут развиваться после диагностической ЭРХПГ, включают в себя панкреатит, холангит, кровотечение, перфорацию двенадцатиперстной кишки и аллергическую реакцию на контрастное вещество. Частота осложнений составляет от 1 до 2% и увеличивается до 10% при выполнении сфинктеротомии [145-148]. С другой стороны, интраоперационная холангиография значительно увеличивает продолжительность операции [149] и требует присутствия обученного персонала в операционной. Что не всегда доступно, особенно в неотложных ситуациях при внеплановых операциях, как в случае с ОКХ. Положительные находки во время интраоперационной холангиографии приводят к интраоперационному удалению камней из общего желчного протока, что также увеличивает общую продолжительность операции. Недавно были опубликованы результаты мета-анализа, в котором сравнивали два метода [131]: для ЭРХПГ, общая чувствительность составила 0,83 (95% ДИ: 0,72-0,90), а специфичность 0,99 (95% ДИ: 0,94-1,00). Для интраоперационной холангиографии, общая чувствительность составила 0,99 (95% ДИ: 0,83-1,00), а специфичность 0,99 (95% ДИ:

0,95-1,00). Чувствительность показала слабую статистическую разницу ( $p=0,05$ ), но из-за качества и методологии выполненных исследований эти две диагностические методики следует считать эквивалентными. В последнее время, лапароскопическое УЗИ начали активно применять для диагностики холедохолитиаза. Недавно проведенный мета-анализ показал, что интраоперационная холангиография и лапароскопическое УЗИ имеют одинаковую чувствительность и схожую специфичность для верификации холедохолитиаза [150]. Как и в случае с интраоперационной холангиографией, интраоперационное обнаружение камней в общем желчном протоке приводит к хирургическому вмешательству на общем желчном протоке и увеличению времени операции.

**Утверждение 7.7 Камни из общего желчного протока могут быть удалены до выполнения операции, интраоперационно или в послеоперационном периоде в соответствии с техническим оснащением и квалификацией специалистов (LoE 1 GoR A)**

Камни общего желчного протока могут быть удалены с применением различных техник и в различное время: предоперационная ЭРХПГ с сфинктеротомией, интраоперационная ЭРХПГ с сфинктеротомией, лапароскопическая или открытая операция с доступом к общему желчному протоку или послеоперационная ЭРХПГ с сфинктеротомией. Систематический обзор позволил выявить отличия между этими методами [151]. При сравнении этих методик каких-либо различий с точки зрения развития осложнений, смертности и частоты положительных исходов лечения выявлено не было. Таким образом, эти техники следует рассматривать как альтернативные методики. Еще один мета-анализ исследовал две различные методики ЭРХПГ с сфинктеротомией: предоперационную и интраоперационную по методике "рандеву" [152]. Эти два метода были аналогичны по своей безопасности и эффективности; интраоперационное применение снизило риск развития послеоперационного панкреатита, но оно требует наличия высококвалифицированных специалистов и увеличивает общее время оперативного вмешательства.

**Table 4. Predictive factors and risk classes for choledocholithiasis.**

Predictive factor for choledocholithiasis	
Very strong	Evidence of common bile duct stone at abdominal ultrasound
Strong	Common Bile duct diameter >6 mm (with gallbladder <i>in situ</i> ) Total Serum Bilirubin >4 mg/dL Bilirubin level 1.8 to 4 mg/dL
Moderate	Abnormal liver biochemical test other than bilirubin Age older than 55 years Clinical gallstone pancreatitis
Risk class for choledocholithiasis	
High	Presence of any VERY STRONG
Low	No predictors present
Intermediate	All other patients

Modified from [139].



## Альтернативные методы лечения пациентов с высоким риском

**Утверждение 8.1 Дренирование желчного пузыря вместе с антибактериальной терапией преобразует септический холецистит в несептическое состояние; однако уровень доказательности данного утверждения недостаточен (LoE 4, GoR C)**

Как уже было сказано, оптимальный вариант лечения ОКХ заключается в ранней лапароскопической холецистэктомии. Однако некоторые пациенты могут иметь противопоказания к операции, в виде сопутствующих заболеваний. Холецистэктомия при ОКХ у пожилых людей и у пациентов с высоким риском всегда рассматривалась как операция высокого риска с частотой летального исхода до 19% [153]. Недавно опубликованные статьи показали, что неотложная холецистэктомия при ОКХ можно считать обоснованной и безопасной операцией [89, 153-157].

Дренирование желчного пузыря, также известное как чрескожная холецистостомия (ЧХ), является потенциальной альтернативой холецистэктомии у пациентов с высокой степенью риска, но его роль трудно определить, так как категория пациентов «высокого риска» трактуется неоднозначно. Дренаж желчного пузыря создает декомпрессию желчного пузыря и обеспечивает отток инфицированной желчи или гноя без необходимости удаления желчного пузыря. Удаление отделяемого гнойно-воспалительного процесса, в дополнение к антибактериальной терапии, может привести к уменьшению выраженности воспалительного процесса с улучшением клинической картины. Существует несколько исследований, как ретроспективных, так и проспективных, посвященных вопросу холецистостомии. В систематический обзор литературы были включены 53 исследования с общей выборкой 1918 пациентов, показавшие высокий уровень эффективности процедуры (85,6%) с низким уровнем летального исхода (0,36%); тем не менее, летальный исход в течение 30 дней наблюдался у 15,4% пациентов [153]. Основным ограничением исследования было включение больных как с острым некалькулезным холециститом, так и с ОКХ. После появления вышеупомянутого обзора, было опубликовано около 27 исследований, в которых группы, рассматриваемые в исследованиях, критерии включения, результаты и даже выводы у разных авторов существенно отличались [158]. С учетом этих особенностей частота госпитальной смертности при холецистостомии колеблется в пределах от 4 до 50%, а частота осложнений находится в диапазоне от 8,2 до 62%.

**Утверждение 8.2 Среди стандартных методов дренирования желчного пузыря чрескожное чреспеченочное дренирование желчного пузыря (ЧЧДЖП), как правило, используется в качестве метода выбора из-за легкости выполнения и низкой стоимости манипуляции (LoE 4, GoR C)**

Холецистостомия может быть выполнена с помощью различных техник, которые приведены в TP13 [159]. К ним относятся ЧЧДЖП, чрескожная чреспеченочная пункция желчного пузыря (ЧЧПЖП), эндоскопическое назобилиарное дренирование желчного пузыря, эндоскопическое стентирование желчного пузыря и дренирование желчного пузыря через антральный отдел желудка или двенадцатиперстную кишку под контролем эндоскопического УЗИ. В контролируемом исследовании, выполнен-

ном Ito с соавт. [160], было проведено сравнение ЧЧДЖП и ЧЧАЖП. Все пациенты с ОКХ получали консервативную терапию, и те пациенты, у которых не было отмечено положительной динамики после 24 часов лечения, были случайным образом разделены на группу с ЧЧДЖП и ЧЧАЖП. ЧЧДЖП показало более высокую клиническую эффективность по сравнению с аспирационной методикой, частота развития осложнений оказалась на одном уровне. Однако это исследование включало пациентов как с высоким, так и с низким уровнем риска. Других качественных исследований по поиску наилучшей методики дренирования желчного пузыря на данный момент не существует. Наконец, в случае наличия обструкции пузырного протока для дренирования желчного пузыря однозначно должна выполняться только ЧЧДЖП.

**Утверждение 8.3 ЧХ может рассматриваться в качестве возможной альтернативы хирургическому лечению при неэффективности консервативной терапии у пациентов, которые имеют противопоказания для экстренной хирургии в виде тяжелых сопутствующих заболеваний (LoE 2 GoR B)**

В рекомендациях TP13 по ОКХ [11] утверждается, что дренирование желчного пузыря является обязательной манипуляцией при тяжелой степени (по Токийской классификации [12]) острого холецистита и предлагают его использование при умеренной степени, когда консервативное лечение оказалось неэффективным. Группа экспертов, участвующих в составлении Токийских рекомендаций утверждает, что это эффективная методика у больных в критическом состоянии, особенно у пожилых пациентов и пациентов с осложнениями; однако, на данный момент отсутствует доказательная база, подтверждающая данное заявление. Natzidakis с соавт. опубликовали в 2002 году рандомизированное исследование, в котором сравнили ЧХ и консервативное лечение у больных с острым некалькулезным холециститом и ОКХ [161]: значимых различий в показателях смертности и частоте осложнений выявлено не было. Akyurek с соавт. опубликовали в 2005 исследование, в котором пациенты с ОКХ рандомизированным образом получили лечение в виде ЧХ и последующей ранней лапароскопической холецистэктомии, или консервативной терапии и последующей отсроченной лапароскопической холецистэктомии [162]. Существенных различий в показателях смертности и частоты осложнений получено не было; комбинация ЧХ и ранней лапароскопической холецистэктомии привела к уменьшению длительности пребывания в стационаре и уменьшению стоимости лечения. Melloul с соавт. в 2011 году представили ретроспективное исследование случай-контроль у больных в критическом состоянии с билиарным сепсисом, которым выполнялась ранняя лапароскопическая холецистэктомия или ЧХ [163]: показатель летальности не отличался между этими двумя методиками, но при ранней лапароскопической холецистэктомии была отмечена большая частота развития осложнений. Испанское ретроспективное исследование [164] сравнило пациентов с ОКХ в критическом состоянии, которые перенесли ЧХ или раннюю лапароскопическую холецистэктомию. Они обнаружили значительно более высокий уровень смертности в группе с ЧХ; однако это исследование невысокого качества и имеет ряд ограничений, таких как ретроспективный дизайн исследования и критерии отбора. Систематический коокрановский обзор, выполненный Gurusamy с соавт., изучил роль холецистостомии: авторы

включили только два рандомизированных исследования, оба с критерием отбора высокого риска, придя к заключению, что «мы не можем определить роль ЧХ в лечении группы пациентов высокого риска с ОКХ» [165]. В настоящее время проходит исследование CHOCOLATE [161]: это рандомизированное контролируемое исследование в котором сравнивают ЧХ и раннюю лапароскопическую холецистэктомию у пациентов в критическом состоянии (7-14 баллов по шкале APACHE) с ОКХ; полученные результаты могут прояснить реальную роль чрескожного дренирования желчного пузыря. Дренирование желчного пузыря даже было описано как процедура, выполняемая тем пациентам, у которых не было отмечено положительной динамики после консервативного лечения в течение 24 или 48 часов. Проспективное исследование Varak с соавт. [166] показало, что возраст старше 70 лет, сахарный диабет, тахикардия и увеличенный желчный пузырь при поступлении в стационар являются факторами, прогнозирующими неэффективность консервативной терапии в течение 24 часов наблюдения, в то время как лейкоцитоз > 15000 клеток/мм<sup>3</sup>, повышенная температура, и возраст старше 70 лет - это факторы, указывающие на безуспешность консервативного лечения в течение 48 часов наблюдения. Также, нет определенной схемы антибактериальной терапии, применяемой при ЧХ. Ни в одном из рассмотренных исследований не назывался конкретный препарат. Нет никаких данных, говорящих в пользу использования определенной схемы антибактериальной терапии. Вопросы антимикробной терапии рассмотрены в соответствующем разделе. В настоящее время, ЧХ кажется безопасной и эффективной процедурой у больных в критическом состоянии с ОКХ. Тем не менее, никаких доказательств об её превосходстве над консервативным лечением или над ранней лапароскопической холецистэктомией не получено.

**Утверждение 8.4 Отсроченная лапароскопическая холецистэктомия может быть предложена пациентам после снижения хирургических и анестезиологических рисков, с целью сокращения времени госпитализации (LoE 5 GoR D)**

De Mestral с соавт. опубликовали результаты объемного эпидемиологического ретроспективного анализа в 2012 году, показавшего, что только у 40% пациентов была выполнена отсроченная лапароскопическая холецистэктомия после ЧХ; повторная госпитализация в течение года у пациентов, которым не была выполнена отсроченная лапароскопическая холецистэктомия после ЧХ, составила 49% с летальностью в клинике равной 1% [10]. На данный момент полноценных рандомизированных исследований, которые оценивают необходимость выполнения отсроченной лапароскопической холецистэктомии, нет.

**Выводы: серые пятна и возможности для дальнейших исследований.**

После достижения консенсуса в отношении всех утверждений, участники Согласительной конференции проголосовали за принятие алгоритма WSES при ОКХ, который, приведен на рис. 1.

Основываясь на данных, включенных в настоящие рекомендации, можно констатировать, что ранняя лапароскопическая холецистэктомия является методом выбора при

лечении ОКХ, а послеоперационная антибактериальная терапия при неосложненной форме холецистита не является необходимой. Кроме того, были также опубликованы исследования с высоким уровнем доказательности по лечению холедохолитиаза. Визуализация камней в общем желчном протоке при помощи УЗИ является достоверным критерием; у пациентов с высоким риском холедохолитиаза должен выполняться дооперационная ЭРХПГ; у пациентов с умеренным риском должно выполняться неинвазивное предоперационное обследование. Однако в обоих случаях интраоперационная оценка и принятие решения является рекомендуемым вариантом с высоким уровнем достоверности. Кроме того мы не нашли исследований, изучающих экономическую рентабельность чреспузырного удаления мелких камней из общего желчного протока.

Рекомендации по оперативному лечению ОКХ, однако, ограничены пациентами, являющимися хорошими кандидатами к срочной операции. Серые пятна до сих пор остаются в случаях с пациентами, которые не подходят ни для срочной, ни для лапароскопической операции по причине своего общего состояния.

Диагноз может быть подтвержден с помощью клинических методов, лабораторных анализов и УЗИ, но такой диагностический подход может приводить к спорным результатам и поддерживаться ограниченным количеством высококачественных исследований. Радиологическое обследование, такое как холесцинтиграфия с иминодиуксусной кислотой (HIDA scan), может потребоваться для подтверждения достоверности диагноза. В то время как симптоматические камни в желчном пузыре в любом случае являются показанием к лапароскопической холецистэктомии, первая из упомянутых диагностическая неопределенность может не иметь отношения к здоровым пациентам, и поэтому последние из упомянутых инвазивные радиологические исследования следует применять только у пациентов высокого риска.

Также на данный момент нет консенсуса в вопросе оценки операционных рисков. Рекомендации WSES определяют тяжесть состояния пациента вместо степени тяжести холецистита по шкале, рекомендованной в TP13. Такой подход позволяет подобрать терапию в зависимости от состояния пациента. И хотя роль чрескожной холецистостомии после неэффективного консервативного лечения у тех пациентов, которые имеют противопоказания для хирургического вмешательства в виде тяжелых сопутствующих заболеваний, доказана, но настоящее руководство не смогло обозначить четкие критерии для определения этой группы пациентов с высоким риском. Данные по выявлению критериев для определения высокого уровня риска у пациентов, за исключением состояния септического шока, довольно скудны и имеют низкий уровень доказательности. Данная область открыта для дальнейших исследований с целью улучшения результатов лечения пациентов с ОКХ.

Согласно некоторым высококачественным исследованиям, субтотальная холецистэктомия и низкий порог для выполнения конверсии должны быть рекомендованы в случае интраоперационного выявления тяжелого острого воспалительного процесса в желчном пузыре. И хотя порог выполнения конверсии существенно зависит от опыта и квалификации хирурга, мы поддерживаем разработку интраоперационной шкалы оценки для помощи хирургу в принятии решения о завершении операции

частичной холецистэктомией и/или переходе в открытый доступ, в случаях, когда методика «безопасного критического взгляда» может быть применена только с существенным риском.

## References

- Gracie WA, Ransohoff DF. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med*. 1982;307:798-800.
- Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;7:132-40.
- Kratzer W, Mason RA, Kächele V. Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. *J Clin Ultrasound*. 1999; 27:1-7.
- Pedersen G, Hoem D, Andrén-Sandberg A. Influence of laparoscopic cholecystectomy on the prevalence of operations for gallstones in Norway. *Eur J Surg*. 2002;168:464-9.
- Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*. 1999;117(3):632.
- Attili AF, Carulli N, Roda E, Barbara B, Capocaccia L, Menotti A, et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (M.I.COL.). *Am J Epidemiol*. 1995;141(2):158.
- Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol*. 1989;42: 127-36.
- McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun WF, Lahman E, Virshup M. The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg*. 1985;202:59-63.
- Strasberg SM. Acute calculous cholecystitis. *N Engl J Med*. 2008;358:2804-11.
- De Mestral C, Rotstein OD, Laupacis A, Hoch JS, Zagorski B, Nathens AB. A population-based analysis of the clinical course of 10,304 patients with acute cholecystitis, discharged without cholecystectomy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(1):26-30. discussion 30-1.
- Miura F, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Wada K, Hirota M, et al. Flowcharts for the diagnosis and treatment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14:27-34.
- Yokoe M, Takada T, Strasberg S, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis. *Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20: 35-46.
- Lee S-W, Yang S-S, Chang C-S, Yeh H-J. Impact of the Tokyo guidelines on the management of patients with acute calculous cholecystitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24: 1857-61.
- Campanile FC, Catena F, Coccolini F, Lotti M, Piazzalunga D, Pisano M, et al. The need for new “patient-related” guidelines for the treatment of acute cholecystitis. *World J Emerg Surg*. 2011;6(1):44.
- Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG. Does this patient have acute cholecystitis? *JAMA*. 2003;289(1):80-6.
- Eskelinen M, Ikonen J, Lipponen P. Diagnostic approaches in acute cholecystitis: a prospective study of 1333 patients with acute abdominal pain. *Theor Surg*. 2004;8:15-20.
- Kiewiet JJ, Leeuwenburgh MM, Bipat S, Bossuyt PM, Stoker J, Boermeester MA. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis. *Radiology*. 2012;264:708-20.
- Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinosian BP, Cabana MD, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med*. 1994;154:2573-81.
- Hwang H, Marsh I, Doyle J. Does ultrasonography accurately diagnose acute cholecystitis? Improving diagnostic accuracy based on a review at a regional hospital. *Can J Surg*. 2014;57: 162-8.
- Borzellino G, Massimiliano Motton A, Minniti F, Montemezzi S, Tomezzoli A, Genna M. Sonographic diagnosis of acute cholecystitis in patients with symptomatic gallstones. *J Clin Ultrasound*. 2016;44:152-8. doi:10.1002/jcu. 22305. Published online September 2015.
- Fidler J, Paulson EK, Layfield L. CT evaluation of acute cholecystitis: findings and usefulness in diagnosis. *AJR*. 1996;166:1085-8.
- Marincek B. Nontraumatic abdominal emergencies: acute abdominal pain-diagnostic strategies. *Eur Radiol*. 2002;12: 2136-50.
- Alobaidi M, Gupta R, Jafri SZ, Fink-Bennet DM. Current trends in imaging evaluation of acute cholecystitis. *Emerg Radiol*. 2004;10:256-8.
- Juvonen T, Kiviniemi H, Niemela O, Kairaluoma MI. Diagnostic accuracy of ultrasonography and C-reactive protein concentration in acute cholecystitis: a prospective clinical study. *Eur J Surg*. 1992;158:365-9.
- Buttmann A, Adamek HE, Weber J, et al. ESWL and oral dissolution therapy: What factors influence results. *Dig Dis Sci*. 1993;38:1702-11.
- Portincasa P, Ciaula AD, Bonfrate L, Wang DQ. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(2):7-20.
- Venneman NG, Besselink MG, Keulemans YC, Vanberge-Henegouwen GP, Boermeester MA, Broeders IA, et al. Ursodeoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy. *Hepatology*. 2006;43:1276-83.
- Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet*. 2006;368:230-9.
- Zha Y, Zhou Z-Z, Chen X-R, Gan P, Tan J. Gallbladder-preserving cholelithotomy in laparoscopic and flexible choledochoscopic era: a report of 316 cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2013;23:167-70.
- Schmidt M, Søndena K, Vethrus M, Berhane T, Eide GE. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of observation versus surgery for acute cholecystitis: non-operative management is an option in some patients. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(10):1257-62.
- Halpin V. Acute cholecystitis. *BMJ clinical evidence*. *Clin Evid*. 2014;08:411.
- Schmidt M, Søndena K, Vethrus M, Berhane T, Eide GE. A randomized controlled study of uncomplicated gallstone disease with a 14-year follow-up showed that operation was the preferred treatment. *Dig Surg*. 2011; 28(4):270-6.
- Brazzelli M, Cruickshank M, Kilonzo M, Ahmed I, Stewart F, McNamee P, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cholecystectomy compared with observation/conservative management for preventing recurrent symptoms and complications in adults presenting with uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis: a systematic review and



- economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2014;18(55):1-101. v-vi.
34. Brazzelli M, Cruickshank M, Kilonzo M, Ahmed I, Stewart F, McNamee P, et al. Systematic review of the clinical and cost effectiveness of cholecystectomy versus observation/conservative management for uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis. *Surg Endosc.* 2015;29:637-47.
  35. Charles M Vollmer, Selan F Zakko, Nezam H Afdhal. Treatment of acute calculous cholecystitis. Up To Date ([http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-calculous-cholecystitis?source=search\\_result&search=calculous+acute+chole&selectedTitle=3%7E150](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-calculous-cholecystitis?source=search_result&search=calculous+acute+chole&selectedTitle=3%7E150) consulted on 15 May 2015).
  36. Papi C, Catarci M, D'Ambrosio L, Gili L, Koch M, Grassi GB, et al. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:147-55.
  37. Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, Issue 6. Art.No.: CD005440. DOI: 10.1002/14651858. CD005440. pub3.
  38. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, et al. Tokyo Guideline Revision Committee. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):60-70.
  39. Fuks D, Cossé C, Régimbeau JM. Antibiotic therapy in acute calculous cholecystitis. *J Visc Surg.* 2013;150(1):3-8.
  40. Regimbeau JM, Fuks D, Pautrat K, Mauvais F, Haccart V, Msika S, et al. Effect of postoperative antibiotic administration on postoperative infection following cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(2):145-54.
  41. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World J Emerg Surg.* 2014;9:37.
  42. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, Taviloglu K, van Goor H, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg.* 2012;7(1):36.
  43. Sartelli M, Viale P, Catena F, Ansaloni L, Moore E, Malangoni M, et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2013;8(1):3.
  44. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt).* 2010;11(1):79-109.
  45. Dhalluin-Venier V, Bazin C, Massias L, Farah RB, Boytchev I, Fritsch J, et al. Effects of biliary obstruction on the penetration of ciprofloxacin and cefotaxime. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(2):127-30.
  46. Schau H-P. Antibiotics in Laboratory Medicine (Second Edition). In: V. Lorian, editor. 1259 S., 371 Abb., 323 Tab. Baltimore-London-Los Angeles-Sydney 1986: Williams and Wilkins. *J Basic Microbiol.* 1986;26:452. doi:10.1002/jobm.3620260803. ISBN: 0-683-05167-9.
  47. Sartelli M, Catena F, Di Saverio S, Ansaloni L, Malangoni M, Moore EE, et al. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg.* 2014;9(1):22.
  48. Riché FC, Dray X, Laisné MJ, Matéo J, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, et al. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: Comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Crit Care.* 2009;13(3):R99.
  49. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296-327.
  50. Pea F, Viale P. Bench-to bedside review: appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock-does the dose matter? *Crit Care.* 2009;13(3):214.
  51. Kune G, Schutz E. Bacteria in the biliary tract. A study of their frequency and type. *Med J Aust.* 1974;1:255-8.
  52. Csendes A, Fernandez M, Uribe P. Bacteriology of the gallbladder bile in normal subjects. *Am J Surg.* 1975;129:629-31.
  53. Csendes A, Becerra M, Burdiles P, Demian I, Bancalari K, Csendes P. Bacteriological studies of bile from the gallbladder in patients with carcinoma of the gallbladder, cholelithiasis, common bile duct stones and no gallstones disease. *Eur J Surg.* 1994;160:363-7.
  54. Csendes A, Burdiles P, Maluenda F, Diaz J, Csendes P, Mitru N. Simultaneous bacteriologic assessment of bile from gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones. *Arch Surg.* 1996;131:389-94.
  55. Csendes A, Mitru N, Maluenda F, Diaz J, Burdiles P, Csendes P, et al. Counts of bacteria and pyocytes of choledochal bile in controls and in patients with gallstones or common bile duct stones with or without acute cholangitis. *Hepatogastroenterology.* 1996;43:800-6.
  56. Maluenda F, Csendes A, Burdiles P, Diaz J. Bacteriological study of choledochal bile in patients with common bile duct stones, with or without acute suppurative cholangitis. *Hepatogastroenterology.* 1989;36:132-5.
  57. Chang W, Lee K, Wang S, Chuang S, Kuo K, Chen J, et al. Bacteriology and antimicrobial susceptibility in biliary tract disease: an audit of 10-year's experience. *Kaohsiung J Med Sci.* 2002;18:221-8.
  58. Salvador V, Lozada M, Consunji R. Microbiology and antibiotic susceptibility of organisms in bile cultures from patients with and without cholangitis at an Asian Academic Medical Center. *Surg Infect.* 2011;12:105-11.
  59. Kirshtein B, Bayme M, Bolotin A, Mizrahi S, Lantsberg L. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in the elderly: is it safe? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2008;18:334-9.
  60. Nielsen LBJ, Harboe KM, Bardram L. Cholecystectomy for the elderly: no hesitation for otherwise healthy patients. *Surg Endosc.* 2014;28:171-7.
  61. Girgin S, Gedik E, Taçyıldız IH, Akgün Y, Baç B, Uysal E. Factors affecting morbidity and mortality in gangrenous cholecystitis. *Acta Chir Belg.* 2006;106:545-9.
  62. Lupinacci RM, Nadal LR, Rego RE, Dias AR, Marcari RS, Lupinacci RA, et al. Surgical management of gallbladder disease in the very elderly: are we operating them at the right time? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:380-4.
  63. Sánchez Beorlegui J, Lagunas Lostao E, Lamata Hernández F, Monsalve Laguna EC. Treatment of acute cholecystitis in the elderly: urgent surgery versus medical therapy and surgery delay. *Rev Gastroenterol Peru.* 2009;29:332-40.
  64. Cheng Y, Leng J, Tan J, Chen K, Dong J. Proper surgical technique approved for early laparoscopic cholecystectomy for non-critically ill elderly patients with acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology.* 2013;60:688-91.

65. Cull JD, Velasco JM, Czubak A, Rice D, Brown EC. Management of acute cholecystitis: prevalence of percutaneous cholecystostomy and delayed cholecystectomy in the elderly. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:328-33.
66. Haltmeier T, Benjamin E, Inaba K, Lam L, Demetriades D. Early versus delayed same-admission laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in elderly patients with comorbidities. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78:801-7.
67. Riall TS, Zhang D, Townsend CM, Kuo Y-F, Goodwin JS. Failure to Perform Cholecystectomy for Acute Cholecystitis in Elderly Patients Is Associated with Increased Morbidity, Mortality, and Cost. *J Am Coll Surg.* 2010;210:668-77.
68. Shpitz B, Sigal A, Kaufman Z, Dinbar A. Acute cholecystitis in diabetic patients. *Am Surg.* 1995;61:964-7.
69. Karamanos E, Sivrikoz E, Beale E, Chan L, Inaba K, Demetriades D. Effect of diabetes on outcomes in patients undergoing emergent cholecystectomy for acute cholecystitis. *World J Surg.* 2013;37:2257-64.
70. Gelbard R, Karamanos E, Teixeira PG, Beale E, Talving P, Inaba K, et al. Effect of delaying same-admission cholecystectomy on outcomes in patients with diabetes. *Br J Surg.* 2014;101:74-8.
71. Yamashita Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 surgical management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20:89-96.
72. Yi N-J, Han H-S, Min S-K. The safety of a laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis in high-risk patients older than sixty with stratification based on ASA score. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2006;15:159-64.
73. Ausania F, Guzman Suarez S, Alvarez Garcia H, Senra del Rio P, Casal Nuñez E. Gallbladder perforation: morbidity, mortality and preoperative risk prediction. *Surg Endosc.* 2015;29:955-60.
74. Chandler CF, Lane JS, Ferguson P, Thompson JE, Ashley SW. Prospective evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis. *Am Surg.* 2000;66(9):896-900.
75. Davila D, Manzanares C, Picho M, Albors P, Cardenas F, Fuster E, et al. Experience in the treatment (early vs. delayed) of acute cholecystitis via laparoscopy. *Cirugia Espanola.* 1999;66 Suppl 1:233.
76. Johansson M, Thune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized trial. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:642-5.
77. Kolla SB, Aggarwal S, Kumar A, Kumar R, Chumber S, Parshad R, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized trial. *Surg Endosc.* 2004;18:1323-7.
78. Lai PB, Kwong KH, Leung KL, Kwok SP, Chan AC, Chung SC, Lau WY. Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg.* 1998;85(6):764-7.
79. Lo CM, Liu CL, Fan ST, Lai EC, Wong J. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg.* 1998;227(4):461-7.
80. Macafee DA, Humes DJ, Bouliotis G, Beckingham JJ, Whynes DK, Lobo DN. Prospective randomized trial using cost-utility analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallbladder disease. *Br J Surg.* 2009;96(9):1031-40. doi:10.1002/bjs.6685.
81. Mare LD, Saadi A, Roulin D, Demartines N, Halkic N. Delayed versus early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: A prospective randomized study. *HPB.* 2012;14:130.
82. Yadav RP, Adhikary S, Agrawal CS, Bhattarai B, Gupta RK, Ghimire A. A comparative study of early vs. delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *KUMJ.* 2009;7(25):16-20.
83. Gutt CN, Encke J, Koninger J, Harnoss JC, Weigand K, Kipfmuller K, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg.* 2013;258(3):385-93.
84. Zafar SN, Obirize A, Adesibikan B, Cornwell 3rd EE, Fullum TM, Tran DD. Optimal Time for Early Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis. *JAMA.* 2015;150(2):129-36.
85. Johner A, Raymakers A, Wiseman SM. Cost utility of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Surg Endosc.* 2013;27(1):256-62.
86. Brooks KR, Scarborough JE, Vaslef SN, Shapiro ML. No need to wait: An analysis of the timing of cholecystectomy during admission for acute cholecystitis using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(1):167-73. 173-4.
87. Overby DW, Apelgren KN, Richardson W, Fanelli R, Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. SAGES guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. *Surg Endosc.* 2010;24(10):2368-86.
88. Agresta F, Ansaloni L, Baiocchi GL, Bergamini C, Campanile FC, Carlucci M, et al. Laparoscopic approach to acute abdomen from the Consensus Development Conference of the Società Italiana di Chirurgia Endoscopica e nuove tecnologie (SICE), Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani (ACOI), Società Italiana di Chirurgia (SIC), Società Italiana di Chirurgia d'Urgenza e del Trauma (SICUT), Società Italiana di Chirurgia nell'Ospedalità Privata (SICOP), and the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc.* 2012;26(8):2134-64.
89. Agresta F, Campanile FC, Vettoretto N, Silecchia G, Bergamini C, Maida P, et al. Laparoscopic cholecystectomy: consensus conference-based guidelines. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(4):429-53.
90. Borzellino G, Sauerland S, Minicozzi AM, Verlatto G, Pietrantoni CD, Manzoni G, et al. Laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A meta-analysis of results. *Surg Endosc.* 2008;22:8-15.
91. Kiviluoto T, Siren J, Luukkonen P, Kivilaakso E. Randomized trial of laparoscopic versus open cholecystectomy for acute and gangrenous cholecystitis. *Lancet.* 1998;351:321-5.
92. Johansson M, Thune A, Nelvin L, Stiernstam M, Westman B, Lundell L. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg.* 2005;92:44-9.
93. Boo YJ, Kim WB, Kim J, Song TJ, Choi SY, Kim YC, Suh SO. Systemic immune response after open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: a prospective randomized study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67:207-14.
94. Catena F, Ansaloni L, Bianchi E, Di Saverio S, Coccolini F, Vallicelli C, et al. The ACTIVE (Acute Cholecystitis Trial Invasive Versus Endoscopic) study. Multicenter randomized, double-blind, controlled trial of laparoscopic (LC) versus open (OC) surgery for acute cholecystitis (AC). *Hepatogastroenterology.* 2013;60(127):1552-6.

95. Pessaux P, Regenet N, Tuech JJ, Rouge C, Bergamaschi R, Arnaud JP. Laparoscopic versus open cholecystectomy: a prospective comparative study in the elderly with acute cholecystitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2001;11:252-5.
96. Araujo-Teixeira JP, Rocha-Reis J, Costa-Cabral A, Barros H, Saraiva AC, Araujo-Teixeira AM. Laparoscopia ou laparotomia dans la cholecystite aigue (200 cas). Coparaison des resultants et facteurs predisposant a la conversion. *Chirurgie.* 1999;124:529-35.
97. Chau CH, Tang CN, Siu WT, Ha JPY, Li MKW. Laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy in elderly patients with acute cholecystitis: retrospective study. *Hong Kong Med J.* 2002;8:393-9.
98. Unger SW, Rosenbaum G, Unger HM, Edelman DS. A comparison of laparoscopic and open treatment of acute cholecystitis. *Surg Endosc.* 1993;7:408-11.
99. Eldar S, Sabo E, Nash E, Abrahamson J, Matter I. Laparoscopic versus open cholecystectomy in acute cholecystitis. *Surg Laparosc Endosc.* 1997;7:407-14.
100. Glavic Z, Begic L, Simlesa D, Rukavina A. Treatment of acute cholecystitis. A comparison of open vs laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2001;15:398-401.
101. Coccolini F, Catena F, Pisano M, Gheza F, Fagioli S, Di Saverio S, et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2015;18:196-204. doi:10.1016/j.ijsu.2015.04.083.
102. Peker Y, Unalp HR, Durak E, Karabuga T, Yilmaz Y, Genc H, Hacıyanlı M. Laparoscopic cholecystectomy in patients Aged 80 years and older: An analysis of 111 patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2014;24:2. 173-176.
103. Catani M, De Milito R, Romagnoli F, Silvestri V, Usai V, Modini C. Laparoscopic approach to the acute cholecystitis in pregnancy. Geneva: Act of the Congress: 18th International Congress of the EAES; 2010.
104. de Goede B, Klitsie PJ, Hagen SM, van Kempen BJH, Spronk S, Metselaar HJ, Lange JF, Kazemier G. Meta-analysis of laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with liver cirrhosis and symptomatic cholelithiasis. *Br J Surg.* 2013;100:209-216. doi:10.1002/bjs.8911.
105. Lucidi V, Buggenhout A, Donckier V. Cholecystectomy in cirrhotic patients: pitfalls and reasonable recommendations. *Acta Chir Belg.* 2009;109(4):477-80.
106. Puggioni A, Wong LL. A meta-analysis of laparoscopic cholecystectomy in patients with cirrhosis. *J Am Coll Surg.* 2003;197:921-6.
107. Mancero JMP, D'Albuquerque LAC, Gonzalez AM, Larrea FIS, De Oliveira e Silva A. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients with symptomatic cholelithiasis: A case control study. *World J Surg.* 2008;32:267-70.
108. Perkins L, Jeffries M, Patel T. Utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:1123-8.
109. Palanivelu C, Rajan PS, Jani K, Shetty AR, Sendhilkumar K, Senthilnathan P, et al. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients: the role of subtotal cholecystectomy and its variants. *J Am Coll Surg.* 2006;203:145-51.
110. Elshaer M, Gravante G, Thomas K, Sorge R, Al-Hamali S, Ebdewi H. Subtotal Cholecystectomy for "Difficult Gallbladders" Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2015;150(2):159-68.
111. Kelly MD. Laparoscopic retrograde (fundus first) cholecystectomy. *BMC Surg.* 2009;9:19.
112. Tuveri M, Calò PG, Medas F, Tuveri A, Nicolosi A. Limits and advantages of fundus-first laparoscopic cholecystectomy: lessons learned. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2008; 18(1):69-75.
113. Tang B, Cuschieri A. Conversions during laparoscopic cholecystectomy: risk factors and effects on patient outcome. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(7): 1081-91.
114. Giger U, Michel JM, Vonlanthen R, Becker K, Kocher T, Krähenbühl L. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: indication, technique, risk and outcome. *Langenbecks Arch Surg.* 2005;390(5):373-80.
115. Halachmi DiCastro N, Matter I, Cohen A, Sabo E, Mogilner JG, Abrahamson J, Eldar S. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: how do fever and leucocytosis relate to conversion and complications? *Eur J Surg.* 2000; 166(2): 136-40.
116. Sugrue M, Sahebally SM, Ansaloni L, Zielinski MD. Grading operative findings at laparoscopic cholecystectomy—a new scoring system. *WJES.* 2015;10:14. doi:10.1186/s13017-015-0005-x.
117. Eldar S, Sabo E, Nash E, Abrahamson J, Matter I. Laparoscopic cholecystectomy for the various types of gallbladder inflammation: a prospective trial. *Surg Laparosc Endosc.* 1998;8(3):200-7.
118. Qazi AR, Solangi RA, Shah PS, Memon GA. Reasons for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Medical Forum Monthly.* 2010;21:3. 13-17.
119. Peng WK, Sheikh Z, Paterson-Brown S, Nixon SJ. Role of liver function tests in predicting common bile duct stones in patients with acute calculous cholecystitis. *Br J Surg.* 2005; 92:1241-7.
120. Khalfallah M, Dougaz W, Bedoui R, Bouasker I, Chaker Y, Noura R, et al. Validation of the Lacaine-Huguier predictive score for choledocholithiasis: prospective study of 380 patients. *J Visc Surg.* 2012;149(1):e66-72.
121. Csendes A, Burdiles P, Diaz JC, Maluenda F, Korn O, Vallejo E, Csendes P. Prevalence of common bile duct stones according to the increasing number of risk factors present. A prospective study employing routinely intraoperative cholangiography in 477 cases. *Hepatogastroenterology.* 1998;45 (23):1415-21.
122. Ko CW, Lee SP. Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(6):S165-9.
123. Safioleas M, Stamatakos M, Revenas C, Chatziconstantinou C, Safioleas C, Kostakis A. An alternative surgical approach to a difficult case of Mirizzi syndrome: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2006;12(34): 5579-81.
124. Erben Y, Benavente-Chenhalls LA, Donohue JM, Que FG, Kendrick ML, Reid-Lombardo KM, Farnell MB. Diagnosis and treatment of Mirizzi syndrome: 23-year Mayo Clinic experience. *J Am Coll Surg.* 2011;213(1):114-9.
125. Yang MH, Chen TH, Wang SE, Tsai YF, Su CH, Wu CW, et al. Biochemical predictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2008;22:1620-4.
126. Barkun AN, Barkun JS, Fried GM, Ghitulescu G, Steinmetz O, Pham C, et al. Useful predictors of bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg.* 1994;220:32-9.
127. Onken JE, Brazer SR, Eisen GM, et al. Predicting the presence of choledocholithiasis in patients with symptomatic cholelithiasis. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:762-7.
128. Song SH, Kwon CI, Jin SM, Park HJ, Chung CW, Kwon SW, et al. Clinical characteristics of acute cholecystitis with ele-



- vated liver enzymes not associated with choledocolithiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:452.
129. Chang CW, Chang WH, Lin CC, Chu CH, Wang TE, Shih SC. Acute transient hepatocellular injury in cholelithiasis and cholecystitis without evidence of choledocolithiasis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(30):3788-92.
  130. Padda MS, Singh S, Tang SJ, Rokey DC. Liver test patterns in patients with acute calculous cholecystitis and/or choledocolithiasis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:1011-8.
  131. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, Davidson BR. Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD011548. doi:10.1002/14651858.CD011548.
  132. Silverstein JC, Wavak E, Millikan KW. A prospective experience with selective cholangiography. *Am Surg.* 1998;64(7):654-9.
  133. Boys JA, Doorly MG, Zehetner J, Dhanireddy KK, Senagore AJ. Can ultrasound common bile duct diameter predict common bile duct stones in the setting of acute cholecystitis? *Am J Surg.* 2014;207:432.
  134. Huguier M, Bornet P, Charpak Y, Houry S, Chastang C. Selective contraindications based on multivariate analysis for operative cholangiography in biliary lithiasis. *Surg Gynecol Obstet.* 1991;172(6):470-4.
  135. Menezes N, Marson LP, debeaux AC, Muir IM, Auld CD. Prospective analysis of a scoring system to predict choledocolithiasis. *Br J Surg.* 2000;87(9):1176-81.
  136. Soltan HM, Kow L, Toouli J. A simple scoring system for predicting bile duct stones in patients with cholelithiasis. *J Gastrointest Surg.* 2001;5(4):434-7.
  137. Sun XD, Cai XY, Li JD, Cai XJ, Mu YP, Wu JM. Prospective study of scoring system in selective intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. *World J Gastroenterol.* 2003;9(4):865-7.
  138. Sarli L, Costi R, Gobbi S, Sansebastiano G, Roncoroni L. Asymptomatic bile duct stones: selection criteria for intravenous cholangiography and/or endoscopic retrograde cholangiography prior to laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:1175-80.
  139. ASGE Standards of Practice Committee, Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocolithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(1):1-9. doi:10.1016/j.gie.2009.09.041.
  140. Kaltenthaler E, Vergel YB, Chilcott J, Thomas S, Blakeborough T, Walters SJ, et al. A systematic review and economic evaluation of magnetic resonance Cholangiopancreatography compared with diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Health Technol Assess.* 2004;8(10):iii. 1-89.
  141. Toppi JT, Johnson MA, Page P, Fox A. Magnetic resonance cholangiopancreatography: utilization and usefulness in suspected choledocolithiasis. *ANZ J Surg.* 2014. doi:10.1111/ans.12867 [Epub ahead of print].
  142. Lee YT, Chan FK, Leung WK, Chan HL, Wu JC, Yung MY, et al. Comparison of EUS and ERCP in the investigation with suspected biliary obstruction caused by choledocolithiasis: a randomized study. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:660.
  143. Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD011549. doi:10.1002/14651858.CD011549.
  144. Ledro Cano D. Suspected choledocolithiasis: endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangio-pancreatography? A systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007
  145. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med.* 1996;335:909-18.71.
  146. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 1998;48:1-10.
  147. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:417-23.
  148. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(1):80-8.
  149. Ford JA, Soop M, Du J, Loveday BP, Rodgers M. Systematic review of intraoperative cholangiography in cholecystectomy. *Br J Surg.* 2012;99(2):160-7. doi:10.1002/bjs.7809. Epub 2011 Dec 19.
  150. Aziz O, Ashrafian H, Jones C, Harling L, Kumar S, Garas G, et al. Laparoscopic ultrasonography versus intra-operative cholangiogram for the detection of common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Int J Surg.* 2014;12:712.
  151. Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD003327. doi:10.1002/14651858.CD003327.pub4.
  152. Wang B, Guo Z, Liu Z, Wang Y, Si Y, Zhu Y, Jin M. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones: system review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2013;27(7):2454-65. doi:10.1007/s00464-012-2757-7. Epub 2013 Jan 26.
  153. Winbladh A, Gullstrand P, Svanvik J, Sandström P. Systematic review of cholecystostomy as a treatment option in acute cholecystitis. *HPB (Oxford).* 2009;11(3):183-93. doi:10.1111/j.1477-2574.2009.00052.x.
  154. Kamalapurkar D, Pang TC, Siriwardhane M, Hollands M, Johnston E, Pleass H, et al. Index cholecystectomy in grade II and III acute calculous cholecystitis is feasible and safe. *ANZ J Surg.* 2015. doi:10.1111/ans.12986 [Epub ahead of print].
  155. Lee SI, Na BG, Yoo YS, Mun SP, Choi NK. Clinical outcome for laparoscopic cholecystectomy in extremely elderly patients. *Ann Surg Treat Res.* 2015; 88(3):145-51.
  156. Fukami Y, Kurumiya Y, Mizuno K, Sekoguchi E, Kobayashi S. Cholecystectomy in octogenarians: be careful. *Updates Surg.* 2014;66(4):265-8.
  157. Peitzman AB, Watson GA, Marsh JW. Acute cholecystitis: When to operate and how to do it safely. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(1):1-12.
  158. Campanile FC, Pisano M, Cocolini F, Catena F, Agresta F, Ansaloni L. Acute cholecystitis: WSES position statement. *World J Emerg Surg.* 2014;9(1):58. doi:10.1186/1749-7922-9-58.
  159. Tsuyuguchi T, Itoi T, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Kim MH, et al. TG13 indications and techniques for gallbladder drainage in acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):81-8.
  160. Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Sugawara T, et al. Percutaneous cholecystostomy versus gallbladder

- aspiration for acute cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(1):193-6.
161. Kortram K, van Ramshorst B, Bollen TL, Besselink MG, Gouma DJ, Karsten T, et al. Acute cholecystitis in high risk surgical patients: percutaneous cholecystostomy versus laparoscopic cholecystectomy (CHOCOLATE trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012;13:7.
162. Akyürek N, Salman B, Yüksel O, Tezcaner T, Irkörücü O, Yücel C, et al. Management of acute calculous cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy followed by early laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2005;15(6):315-20.
163. Melloul E, Denys A, Demartines N, Calmes JM, Schäfer M. Percutaneous drainage versus emergency cholecystectomy for the treatment of acute cholecystitis in critically ill patients: does it matter? *World J Surg.* 2011;35(4):826-33.
164. Rodríguez-Sanjuán JC, Arruabarrena A, Sánchez-Moreno L, González-Sánchez F, Herrera LA, Gómez-Fleitas M. Acute cholecystitis in high surgical risk patients: percutaneous cholecystostomy or emergency cholecystectomy? *Am J Surg.* 2012;204(1):54-9.
165. Gurusamy KS, Rossi M, Davidson BR. Percutaneous cholecystostomy for high-risk surgical patients with acute calculous cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD007088.
166. Barak O, Elazary R, Appelbaum L, Rivkind A, Almogy G. Conservative treatment for acute cholecystitis: clinical and radiographic predictors of failure. *Isr Med Assoc J.* 2009;11(12):739-43.

Non-commercial use only