

Клинические рекомендации EASL по профилактике, диагностике и лечению желчнокаменной болезни*

Европейская ассоциация по изучению болезней печени
(European Association for the Study of the Liver, EASL)**

Предисловие

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ), или холелитиаз, представляет собой серьезную проблему здравоохранения в Европе и других развитых странах. Она поражает до 20 % населения и среди заболеваний пищеварительной системы является самой частой причиной госпитализации в Европе [1]. За последние десятилетия достигнуты серьезные успехи в междисциплинарном подходе к лечению ЖКБ, накоплено достаточно много знаний о патофизиологических механизмах заболевания, разработаны новые эндоскопические и хирургические методы лечения. Первичная же профилактика этого распространенного заболевания, напротив, только начинает развиваться.

В клинических рекомендациях EASL по профилактике, диагностике и лечению ЖКБ отражены следующие вопросы.

1. Профилактика ЖКБ.
2. Диагностика камней желчного пузыря.
3. Медикаментозное лечение больных с камнями желчного пузыря.
4. Хирургическое лечение больных с камнями желчного пузыря.
5. Диагностика камней желчных протоков.
6. Эндоскопическое и хирургическое лечение больных с камнями желчных протоков.
7. Диагностика и лечение больных с камнями внутрипеченочных желчных протоков.
8. Лечение ЖКБ во время беременности.

Кроме того, в клинических рекомендациях EASL по диагностике и лечению ЖКБ описаны различные методы

профилактики, диагностики и лечения, включая лекарственную терапию, эндоскопические процедуры и хирургические операции. Эти рекомендации призваны помочь медицинским работникам и пациентам при выборе метода лечения на основе повсеместно используемых подходов к профилактике, диагностике и лечению ЖКБ.

При создании данных рекомендаций использовались материалы, полученные в результате поиска по базам данных PubMed и Cochrane до сентября 2015 года. Все данные и рекомендации в руководстве приведены с указанием силы (степени доказательности) в соответствии с критериями Рабочей группы по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation, GRADE) [2–5]. Принимали во внимание внутренний риск систематической ошибки исследования (методологическое качество), прямой характер доказательств, гетерогенность, степень точности оценок эффекта и риск систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов. Для каждой рекомендации указана степень достоверности лежащих в ее основе доказательств: А – рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества. Маловероятно, что дальнейшие исследования повлияют на достоверность оценки эффекта (рандомизированные исследования или двойные усовершенствованные обсервационные исследования); В – рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества. Вероятно, что дальнейшие исследования повлияют на достоверность оценки эффекта и могут изменить характер оценки (рандомизированные исследования более низкого уровня или усовершенствованные обсервационные исследования); С – рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества. Весьма вероятно, что дальнейшие исследования окажут значительное воздействие на достоверность оценки эффекта, возможно, оценка эффекта изменится (обсервационные исследования или рандомизированные исследования двойного низкого уровня); D – рекомендация, основанная на данных очень низкого качества. Чрезвычайная недостоверность оценки (серии случаев/описания случаев, обсервационные исследования низкого уровня, рандомизированные исследования

Получено 9 марта 2016 г.; принято в печать 9 марта 2016 г.

*Рабочая группа по разработке данных клинических рекомендаций: Frank Lammert (Chairman), Monica Acalovschi, Giorgio Ercolani, Karel J. van Erpecum, Kurinchi S. Gurusamy, Cees J. van Laarhoven, Piero Portincasa.

**Адрес для корреспонденции: European Association for the Study of the Liver (EASL), The EASL Building – Home of European Hepatology, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 (0) 22 807 03 60; fax: +41 (0) 22 328 07 24. E-mail: easloffice@easloffice.eu.



Disclaimer:

The Russian version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Клинические рекомендации

тройного низкого уровня). Сила рекомендации основывается на качестве совокупных данных оценки предполагаемых риска и преимуществ. Рекомендация считается сильной, если существует уверенность в нескольких факторах, определяющих ее силу, а также если большинство или все пациенты в соответствующей популяции получают пользу от ее выполнения; рекомендация считается слабой, если отсутствует уверенность в отношении различных факторов, определяющих ее силу.

Профилактика желчнокаменной болезни

Первичная профилактика желчнокаменной болезни

ЖКБ с образованием холестерина и пигментных камней обусловлена сложным взаимодействием генетических, местных, системных, метаболических нарушений и факторов окружающей среды [6]. В западной популяции холестерина камни встречаются в 90–95 % всех случаев ЖКБ. Черные пигментные камни наиболее распространены у больных с хроническим гемолизом или циррозом печени, при этом у большинства пациентов с пигментными камнями эти заболевания отсутствуют. Холестериновые и черные пигментные камни почти всегда образуются в желчном пузыре, а коричневые пигментные камни в основном обнаруживают в общем желчном протоке (ОЖП). Коричневые пигментные камни обычно диагностируют у пациентов из западных стран в желчных протоках после холецистэктомии (ХЭ) или у больных со склерозирующим холангитом, у лиц восточного происхождения такие камни сопровождают хронический инфекционный холангит [7]. Сладж не является причиной образования камней и развивается при застое желчи и снижении ее энтерогепатической циркуляции; при этом застой сам по себе способствует образованию камней желчных путей. В западных странах ЖКБ – одно из наиболее распространенных и дорогостоящих заболеваний пищеварительной системы [8], поэтому его первичную профилактику целесообразно проводить в общей популяции [9]. Существует несколько факторов риска образования холестерина, пигментных и смешанных камней. При некоторых негенетических факторах риска применимы неспецифические или специфические меры первичной профилактики.

Образ жизни

Можно ли предотвратить появление желчных камней?

Здоровый образ жизни и характер питания, регулярная физическая активность и поддержание идеальной массы тела могут способствовать предупреждению образования холестерина камней желчного пузыря и камней желчных путей с клиническими проявлениями (**слабые рекомендации, основанные на доказательствах низкого качества**).

Примечание: образ жизни влияет на патогенез холестерина камней, воздействуя на один или более факторов, относящихся к метаболическому синдрому, в том числе ожирение, сахарный диабет и инсулинорезистентность [10–16]. Ожирение предрасполагает к образованию камней [17] и увеличивает риск ХЭ за счет повышенного риска образования клинически манифестных камней желчных путей [18–28]. Так, увеличенный индекс массы тела (ИМТ) считается безусловным фактором риска роста камней желчных путей [6, 20, 26, 29] и причиной симптоматической ЖКБ, особенно у женщин [30]. Показано, что риск образования камней желчных путей с клиническими проявлениями возрастает с увеличением ИМТ, окружности талии и уровня триглицеридов в сыворотке крови [31].

К дополнительным факторам, связанным с ожирением и способствующим образованию холестерина камней, относятся застой желчи в желчном пузыре [32–35], инсулинорезистентность, дислипидемия (снижение уровня липопротеинов высокой плотности – ЛПВП [31], гипертриглицеридемия), малоподвижный образ жизни [30, 36], гормональная заместительная терапия [30] и питание блюдами быстрого приготовления [30]. Для определения уровней липидов сыворотки крови и их взаимосвязи с ЖКБ и ожирением большое значение – в сравнении с исследованиями «случай–контроль» [28, 39, 40] или межгрупповыми исследованиями [19, 41–43] – имеют проспективные когортные исследования [31, 37, 38]. Адекватные меры по изменению образа жизни включают поддержание идеальной массы тела или ее снижение при ожирении в общей популяции [30]. Инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа тесно связаны с образованием холестерина камней в желчных путях вне зависимости от наличия ожирения [44]. Эти состояния представляют собой дополнительные мишени, воздействие на которые способствует профилактике ЖКБ.

Физическая активность

В ходе исследований с использованием опросников показано, что физическая активность может предупреждать образование камней желчных путей [36, 45–48] и снижать риск камней и развития соответствующей симптоматики примерно на 30 % [36, 45, 49–51]. В недавнем проспективном когортном исследовании (Европейское проспективное исследование рака – European prospective investigation into cancer [EPIC] – Норфолк) с использованием валидированного опросника о затратах энергии и кардиореспираторных тренировках [52], включавшем 25 639 добровольцев в возрасте 40–74 лет, пациенты были распределены в четыре группы в соответствии с увеличением физической активности и наблюдались в течение 14 лет для выявления камней желчных путей. Через 5 и 14 лет было зафиксировано соответственно 135 (неосложненных) и 290 (осложненных) новых случаев клинически манифестных камней желчных путей (68 % больных были женского пола). Наивысший уровень физической активности (физические тренировки в течение 1 ч в день при сидячей работе, в течение 30 минут в день при работе в положении

стоя или тяжелая физическая работа без дополнительных тренировок) приводил к снижению на 70 % риска появления камней желчных путей с клиническими проявлениями у лиц обоего пола; вероятная причинно-следственная связь особенно четко выявлялась при анализе через 5 лет наблюдения. Возможный потенциальный эффект физической активности в отношении образования камней желчных путей и соответствующих осложнений основывается на механизмах патогенеза. Гиперинсулинемия стимулирует печеночный захват холестерина [53] с развитием предрасположенности к повышению секреции холестерина желчи [54] и снижению секреции желчных кислот (оба фактора приводят к образованию перенасыщенной холестерином литогенной желчи) [55]. Напротив, регулярные тренировки снижают уровни инсулина [56], выраженность инсулинорезистентности [57], триглицеридемию [58] и зависимую от жирных кислот гиперсекрецию муцина в желчном пузыре [59]. Таким образом, при физической активности уровни ЛПВП повышаются [60, 61], свидетельствуя об увеличении обратного транспорта холестерина в печень [62]. Следует отметить, что ЛПВП является предшественником желчных кислот [63], которые способствуют снижению насыщения желчи холестерином, и действительно показана обратная связь уровней холестерина ЛПВП и распространенности камней желчных путей [41]. Дополнительные эффекты физической активности включают прокинетическое действие на кишечник [64] и зависящее от холецистокинина сокращение желчного пузыря [65]. Таким образом, необходимо подчеркивать важность поддержания идеальной массы тела и регулярных физических тренировок в общей популяции [45], поскольку эффекты физической нагрузки не ограничиваются профилактикой образования камней желчных путей, а физическая активность оказывает выраженное влияние на здоровье сердечно-сосудистой системы [29].

Диета

Проведению крупных популяционных долгосрочных эпидемиологических исследований профилактического значения компонентов питания препятствуют сложности точного расчета количества и характера потребления питательных веществ. Тем не менее диеты с высоким содержанием клетчатки и кальция снижают содержание в желчи гидрофобных желчных кислот, а регулярное питание уменьшает застой в желчном пузыре за счет увеличения частоты его опорожнения [45]. Оба фактора играют роль в профилактике холестеринового холелитиаза. Вероятность развития ЖКБ увеличивается при потреблении типичной для западных стран избыточно калорийной пищи [66], включающей мясо [48], поэтому полезным может оказаться уменьшение общей калорийности пищи [67].

Фрукты и овощи [68] могут способствовать профилактике ЖКБ, однако данные о пользе вегетарианской диеты противоречивы. Хотя низкий ИМТ [69] и регулярное потребление растительных масел и витамина С [46, 70] играют профилактическую роль при ЖКБ, в ходе исследований в различных популяциях было показано как наличие [71–75], так и отсутствие профилактического эф-

фекта вегетарианской диеты в отношении образования желчных камней [47, 76].

Поли- и мононенасыщенные жиры [77], в особенности при употреблении в пищу орехов [77, 78], могут способствовать предупреждению ЖКБ.

Данные в отношении кофе противоречивы: в некоторых [79–84], но не во всех эпидемиологических исследованиях [47] сообщалось о профилактическом эффекте кофеина (источники: кофе, черный чай и неалкогольные напитки с кофеином) и, в частности, кофе. Противоречивые результаты могут быть связаны с географическими, культурными и индивидуальными особенностями употребления кофе [47]. Помимо возможного влияния на гепатобилиарную секрецию холестерина и моторику кишечника дополнительные механизмы действия кофеина и кофе пока недостаточно изучены.

В проспективных эпидемиологических исследованиях показано профилактическое действие потребления алкоголя на образование камней желчных путей [31, 78, 79]. Многофакторный анализ, проведенный у пациентов в Дании, показал, что больные с клинически манифестными камнями желчных путей употребляли меньше алкоголя, чем больные с камнями без симптоматики [30]. Однако противоречивость данных [72, 81–83, 85, 86] и негативное влияние алкоголя на состояние здоровья в целом не позволяют рекомендовать его употребление для профилактики ЖКБ.

Регулярный прием витамина С или богатой им пищи может способствовать профилактике образования камней желчных путей. На самом деле для превращения холестерина в желчные кислоты необходимо 7-альфа-гидроксилирование при условии достаточного содержания витамина С в гепатоците [87, 88]. Таким образом, дефицит витамина С у человека может способствовать образованию холестериновых камней желчных путей [70]. У пациентов с ЖКБ прием витамина С (500 мг × 4 раза в день) изменял содержание желчных кислот в желчи, увеличивал уровни фосфолипидов и оказывал профилактическое действие вследствие увеличения времени кристаллизации холестерина желчи [89]. Кроме того, в обсервационных исследованиях была установлена взаимосвязь между недостаточным потреблением витамина С и риском ЖКБ/камней желчного пузыря [48, 70, 90] или ХЭ [91]. В немецком обсервационном популяционном исследовании ($n = 2129$ участников в возрасте 18–65 лет) частота выявления камней желчных путей при ультразвуковой диагностике составляла 4,7 и 8,2 % у пациентов, сообщавших о регулярном приеме витамина С ($n = 232$), и у не принимавших его ($n = 1897$) соответственно [92].

Профилактика желчнокаменной болезни в общей популяции

Следует ли рекомендовать прием лекарственных препаратов для профилактики ЖКБ в общей популяции?

В общей популяции медикаментозная профилактика ЖКБ не рекомендуется (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Клинические рекомендации

Примечание: показания к применению урсодезокси-левой кислоты (УДХК) для профилактики ЖКБ в общей популяции отсутствуют, исключая пациентов групп высокого риска (см. раздел «Первичная профилактика ЖКБ в группах высокого риска»). Аналогично недостаточно данных в пользу применения УДХК для профилактики камней желчных путей/сладжа у беременных (поскольку у этих пациенток такие состояния могут носить транзиторный характер) или в пользу профилактического приема препаратов омега-3 жирных кислот [93].

Получены противоречивые данные о возможностях профилактики ЖКБ при приеме статинов в виде монотерапии и в комбинации с УДХК. Применение статинов оценивали в двух популяционных исследованиях «случай–контроль». При регулярном приеме статинов отмечено снижение риска ЖКБ и ХЭ [94, 95]; это подтвердили данные Исследования здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study), в котором оценивали результаты применения статинов в течение свыше 10 лет [96]. В ходе исследования «случай–контроль» подтвержден профилактический эффект статинов в отношении ХЭ [97]. Несмотря на обнадеживающие результаты, благоприятное влияние ловастатина [98–101], правастатина в виде монотерапии [102–106] или в комбинации с УДХК [107], симвастатина в виде монотерапии [103, 108–112] или в комбинации с УДХК [113, 114] и флувастатина [115] на насыщение желчи холестерином, состав липидов желчи, кристаллизацию холестерина, образование камней желчных путей и растворение камней оказалось слабо выраженным и подтверждалось не во всех исследованиях. В недавнем мета-анализе, включавшем 622 868 участников шести исследований (четыре исследования «случай–контроль», одно когортное и одно одномоментное), текущий прием статинов сопровождался снижением риска ХЭ по сравнению с отсутствием приема. Эффект был значительно более выраженным при частом и умеренном применении статинов по сравнению с редким применением (например, 1–4 выписанных рецепта) [116]. В финском исследовании «случай–контроль» сравнивали 272 пациентов, принимавших статины, с 272 соответствовавшими по возрасту и полу пациентами, не принимавшими статины; целью была оценка влияния статина на частоту осложненной ЖКБ на момент проведения операций на желчном пузыре. У принимавших статины результаты ХЭ были не хуже, чем у не принимавших, и лечение статинами сопровождалось уменьшением времени на проведение лапароскопической ХЭ [117]. Тем не менее в настоящее время для подтверждения этих данных требуется проведение контролируемых исследований более высокого качества и статины не могут быть рекомендованы для профилактики ЖКБ [118, 119].

Эзетимиб – это селективный ингибитор всасывания холестерина, действующий на кишечный белок 1, подобный белку Ниманна–Пика С1 (Niemann–Pick C1-like 1, NPC1L1). В исследованиях у мышей с применением литогенных диет показано благоприятное действие эзетимиба на состав липидов желчи, всасывание холестерина в кишечнике и секрецию и насыщение холестерином желчи, а также агрегацию кристаллов, образование камней, от-

ток желчи, моторику желчного пузыря и холецистостезис [120–123]. На модели литогенной диеты у хомяков показано, что эзетимиб предупреждал повышение уровня холестерина в желчи и накопление холестерина в печени [124]. Возможность переноса результатов этих исследований на человека подтверждена в пилотном исследовании у больных с холестериновыми камнями желчных путей: эзетимиб уменьшал насыщение желчи холестерином и замедлял его кристаллизацию [120]. Однако в небольшом ретроспективном исследовании «случай–контроль» не показано влияния эзетимиба на частоту ЖКБ [125]. В недавнем крупном исследовании в Дании, включавшем 67 385 участников, отмечено, что генетически обусловленный вариант *NPC1L1*, имитирующий эффект монотерапии эзетимибом, действительно сопровождался дозозависимым снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови и риска ишемии, связанной с атеросклерозом сосудов. Тем не менее совокупная заболеваемость ЖКБ с клиническими проявлениями возрастала (выборка включала 3886 пациентов) [126]. Возможно, у человека (при наличии экспрессии *NPC1L1* в кишечнике и печени) генетически обусловленное снижение активности *NPC1L1* уменьшает скорость поступления холестерина из кишечника в энтероциты и из желчи в гепатоциты. Второй эффект может повышать риск ЖКБ. Однако в исследовании IMPROVE-IT с продолжительностью наблюдения не менее 2,5 года (сравнение пациентов, получавших эзетимиб плюс статин, с пациентами, получавшими только статин), лечение эзетимибом не сопровождалось нежелательными эффектами со стороны желчного пузыря [127]. В целом имеющиеся данные указывают на то, что использование эзетимиба для профилактики образования холестериновых камней желчных путей требует дальнейшего изучения [118, 119, 128, 129]. Возможности такого подхода необходимо исследовать в группах больных с метаболическими нарушениями и высоким сердечнососудистым риском наряду с оценкой применения комбинированной гипополипидемической терапии (статины/эзетимиб), риска ЖКБ, связанного с полом (выше у женщин) и длительностью лечения эзетимибом.

И наконец, аспирин в настоящее время не рекомендован для профилактики ЖКБ [6].

Первичная профилактика желчнокаменной болезни в группах высокого риска

Быстрое снижение массы тела

Когда следует применять УДХК для профилактики ЖКБ у лиц с ожирением?

В ситуациях, сопровождаемых быстрым снижением массы тела (например, при соблюдении очень низкокалорийной диеты, бариатрической операции), может быть рекомендован временный прием УДХК (не менее 500 мг в день до стабилизации массы тела) (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

Примечание: повышенный ИМТ и женский пол – безсловные факторы риска образования камней желчных путей [6, 20, 26, 29], при этом повышенный ИМТ сам по себе является фактором риска и причиной развития клинически манифестной ЖКБ [30]. Ожирение влияет на большинство патогенетических механизмов образования камней желчных путей, в частности способствует перенасыщению желчи холестерином, повышает способность к кристаллизации холестерина, обуславливает агрегацию камней и нарушение опорожнения желчного пузыря (>1,5 кг/неделя) по соответствующей программе риск ЖКБ также повышается [131, 135–137] и снижается через 2 года при стабилизации массы тела [138, 139]. Циклические изменения массы тела также считают умеренным независимым фактором риска образования камней желчных путей [48, 82, 132, 140]. Однако постепенное неуклонное снижение массы тела (максимум 1,5 кг в неделю) [136, 141, 142] у лиц с ожирением сопровождается уменьшением биосинтеза холестерина *de novo* и его экскреции с желчью со снижением риска образования камней желчных путей. Результаты недавнего исследования с многофакторным анализом данных 171 пациента показали, что факторами риска образования камней желчных путей после бариатрической операции служат высокая скорость потери массы тела, прогрессирующее снижение степени опорожнения желчного пузыря, длительное ночное воздержание от пищи и снижение потребления калорий и клетчатки [143].

Достичь быстрого снижения массы тела возможно с помощью очень низкокалорийных диет (менее 800 ккал в день) [139, 144–147] или бариатрических операций, например шунтирования желудка с гастроеюноанастомозом по Ру (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB) [81, 131, 137–139, 148–152]. Хотя большинство образовавшихся при быстрой потере массы тела камней желчных путей не сопровождаются симптомами, риск развития неосложненной и осложненной ЖКБ и ХЭ увеличивается: при очень низкокалорийных диетах он в 3 раза выше, чем при низкокалорийных [139]. Как показано в недавних контролируемых исследованиях, адекватное содержание жира (не менее 7 г в день) при очень низкокалорийных диетах может улучшать моторику желчного пузыря и снижать риск возникновения камней желчных путей с клиническими проявлениями [139, 153, 154]. У пациентов с быстрым снижением массы тела увеличен риск развития симптоматической ЖКБ, частота которой после операции шунтирования желудка достигает от 28 до 71 % [27, 150, 151, 155, 156]. Почти трети больных через 3 года после операции показана ХЭ [27, 150]. После бариатрической операции и снижения массы тела более чем на 25 % от исходной риск развития ЖКБ увеличивается на 48 %, особенно после шунтирования желудка или вертикальной продленной эксцизионной гастропластики [157–162]. Сходные тенденции отмечены у пациентов с ожирением, применявших после операции гипокалорийные диеты [137]. У лиц с ожирением и быстрым снижением массы тела в результате очень низкокалорийных диет или бариатри-

ческой операции без ХЭ литолитическая гидрофильная УДХК препятствует образованию холестериновых камней желчных путей. Однако необходимо учитывать стоимость длительной терапии и выполнение назначений пациентами [137, 138, 148–151, 163]. В мета-анализе 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) профилактического эффекта УДХК при снижении массы тела (1791 пациент, 1217 рандомизированы в группу терапии УДХК и 574 – в группу плацебо) получено подтверждение того, что УДХК (в диапазоне доз 300–1200 мг в день) может предупреждать образование камней желчных путей при соблюдении диеты или после бариатрической операции [164]. Лечение УДХК следует продолжать до стабилизации массы тела с применением более низких доз (500–600 мг в день) в сравнении с необходимыми для литолиза [150]. Максимальная эффективность лечения отмечена в период снижения массы тела, поскольку после ее стабилизации риск образования камней снижается [150]. При анализе методом дерева решений показано, что профилактика ЖКБ с применением УДХК уменьшает затраты на лечение [165]. Поэтому УДХК принята в качестве стандартного средства профилактики холестеринового холелитиаза у лиц с ожирением при очень низкокалорийной диете или после бариатрической операции. Пациенты после вертикальной ленточной гастропластики или бандажирования желудка были рандомизированы в группы плацебо или терапии УДХК 500 мг в день. Частота образования камней через 12 и 24 месяца составила соответственно 22 и 30 % (группа плацебо) и 3 и 8 % (группа УДХК). Частота ХЭ составила соответственно 12 и 5 % в группах плацебо и УДХК [138]. В исследовании Wudel *et al.* [151] в течение 12 месяцев после шунтирования желудка камни желчных путей возникли у 71 % пациентов; 41 % пациентов с ЖКБ имели симптомы, и 67 % пациентов с симптомами была проведена ХЭ. По сравнению с плацебо УДХК эффективно предупреждала образование камней желчных путей, однако главной проблемой были неудовлетворительные результаты лечения, связанные с низкой приверженностью пациентов терапии. Для подтверждения большей эффективности профилактики камнеобразования при комбинированном подходе (диета и УДХК) необходимы дальнейшие исследования [143, 166].

Благоприятный эффект полиненасыщенных (n-3) жирных кислот рыбьего жира в отношении кристаллизации желчи подтвержден в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у женщин с ожирением при быстром снижении массы тела с помощью низкокалорийной диеты (1200 ккал в день); результаты сопоставимы с результатами применения УДХК (1200 мг в день) [93].

При использовании УДХК в дозах, применяемых в предшествующих исследованиях (300–1200 мг в день), тяжелые побочные эффекты маловероятны [137, 138, 147, 148, 151]. Sugerman *et al.* [150] отметили, что некоторые пациенты, получавшие УДХК, выбывали из-за рвоты или кожной сыпи, однако сходная частота выбывания отмечена и в группе плацебо. Shiffman *et al.* [147] сообщали, что в группах УДХК и плацебо выявлены сходные нежелательные явления,

Клинические рекомендации

не зависевшие от дозы УДХК (запор, головная боль, диарея, головокружение и инфекции верхних дыхательных путей; частота составляла от 16 до 30 % всех пациентов).

Применение аспирина для профилактики рецидивирующих камней желчных путей не показано [167].

Показана ли профилактическая ХЭ при бариатрической операции у лиц с ожирением, у которых планируется быстрое снижение массы тела?

При бариатрической операции профилактическая ХЭ обычно не показана (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: связанные с камнями желчных путей осложнения обычно развиваются в течение 7–18 месяцев после бариатрической операции [168–172]. За период наблюдения с медианой длительности 3 года почти у 20 % пациентов, перенесших лапароскопическое RYGB и ранее не имевших заболеваний желчного пузыря, развились симптомы ЖКБ и потребовалась ХЭ. Расчетная 5-летняя выживаемость без заболевания желчного пузыря была низкой (77,4 %) [173]. Теоретически еще одним преимуществом профилактической ХЭ может быть профилактика будущих камней желчных протоков, которые плохо поддаются эндоскопическому удалению из-за изменения анатомии после RYGB. Исходя из таких расчетов, ранее рекомендовалось во время RYGB проводить и профилактическую ХЭ, так как этот подход не увеличивал частоту перехода от эндоскопической к открытой операции, время операции или пребывания в стационаре [173]. Однако в дальнейших исследованиях было высказано предположение, что у большинства пациентов отсутствуют клинические проявления заболевания желчного пузыря [156, 157, 160, 168, 169, 174–178] и потребность в дальнейших вмешательствах после RYGB. Поэтому одновременная (профилактическая) ХЭ во время операции шунтирования желудка больше не является стандартной практикой [168, 169, 174–176, 179].

В первую очередь ХЭ показана пациентам, страдающим ЖКБ с клиническими проявлениями или при наличии структурных изменений желчного пузыря (например, признаков хронического холецистита, опухолеподобных образований) [152, 171, 173, 180, 181]. На этот подход не влияет тот факт, что при наличии в анамнезе RYGB проведение ХЭ у пациентов с ЖКБ и клиническими проявлениями может быть затруднено, а эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) – невозможно по анатомическим причинам [182].

Поскольку информация о большинстве рентабельных стратегий лечения заболеваний желчного пузыря после RYGB противоречива, недавно была разработана модель принятия решений в отношении таких больных, опробованная в рамках системы здравоохранения США [183]. Сравнивали три возможных подхода: одновременную профилактическую ХЭ, RYGB с сохранением желчного пузыря (с проведением после операции терапии УДХК или без терапии) и плановую ХЭ только у больных с камнями

желчных путей, выявленными при ультразвуковой диагностике. Наиболее рентабельным оказалось проведение RYGB без ХЭ при условии низкого риска послеоперационных осложнений, связанных с камнями желчных путей [180], и отказ от применения УДХК, которая считается слишком дорогим методом лечения после RYGB, и в случае такой терапии одновременная ХЭ сравнительно менее затратна. Еще одним фактором, ограничивающим применение УДХК, является вариабельность приверженности больных ежедневной терапии, которая составляла от 40 до 85 % [150, 151, 158, 168, 172].

Длительная терапия соматостатином или его аналогами

Показана ли первичная профилактика ЖКБ УДХК пациентам, получающим соматостатин или его аналоги?

У больных, длительно получающих соматостатин или его аналоги, для профилактики образования холестериновых камней желчных путей следует рассмотреть возможность одновременного назначения УДХК (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Примечание: у пациентов, нуждающихся в длительной терапии соматостатином или различными аналогами (например, больные с нейроэндокринными опухолями), отмечены увеличение времени кишечного пассажа пищи, выраженное нарушение опорожнения желчного пузыря, несмотря на сохраненный постпрандиальный выброс холецистокинина (ХЦК) [184], а также различные литогенные изменения желчи [185–188]. ЖКБ у таких пациентов – частое явление, однако клинические проявления или необходимость в экстренной операции возникают редко [189]. Таким пациентам требуется тщательное наблюдение и контроль литогенных изменений желчи; возможно применение сопутствующей терапии УДХК [186, 187, 190].

Полное парентеральное питание

Показана ли первичная профилактика ЖКБ при полном парентеральном питании?

Больные, получающие полное парентеральное питание (ППП), имеют повышенный риск развития сладжа желчи, однако рекомендации по профилактике отсутствуют (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: сладж желчи часто случайно обнаруживают при состояниях, сопровождаемых стазом желчи в желчном пузыре и/или изменениями состава желчи, в том числе при длительном голодании (особенно при ППП) [191]. Изменения кинетики желчного пузыря и состава желчи временны, поэтому сладж и мелкие камни желчных путей могут исчезать после возвращения к нормальному питанию (например, три раза в день при достаточном количестве жира для нормализации опорожнения желчного

пузыря или устранения сладжа) [192–196]. Больных на ППП следует переводить на пероральное питание при любой возможности. Данные о стимуляции желчного пузыря ХЦК (с помощью ежедневного введения экзогенного ХЦК или путем быстрой инфузии высоких доз растворов аминокислот) при ППП противоречивы [192, 193, 197–199]. В одном исследовании длительное парентеральное питание с применением смешанной эмульсии, включавшей соевое масло/среднецепочечные триглицериды/оливковое масло/рыбий жир, сопровождалось исчезновением или уменьшением размера камней желчного пузыря соответственно через 3 и 2 месяца у двоих детей, непрерывно получавших УДХК в дозе 15 мг/кг в день [200]. В целом обнадеживающие результаты таких исследований ограничены малым количеством случаев. Кроме того, отсутствуют показания к профилактическому лечению УДХК у больных со сладжем после прекращения ППП [190]. Применение ППП, обогащенного омега-3 жирными кислотами, вероятно, повышает содержание омега-3 жирных кислот в составе фосфатидилхолинов желчи и уменьшает степень перенасыщения желчи холестерином [201]; также происходит угнетение выработки муцина желчи [202].

Гормональная терапия

Имеются ли показания к проведению медикаментозной или хирургической профилактики ЖКБ одновременно с гормональной заместительной терапией?

При назначении гормональной заместительной терапии врачи должны помнить об увеличении риска развития ЖКБ. В настоящее время показания к медикаментозной или хирургической профилактике камнеобразования в период гормональной заместительной терапии отсутствуют (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: гормональная терапия широко применяется для лечения менопаузальных симптомов, а также используется для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и деменции у пожилых женщин. В недавнем Кокрановском мета-анализе [203] сравнивали эффекты гормональной терапии и плацебо при пероральном, чрескожном, подкожном или интраназальном введении (только эстрогены и комбинированная длительная терапия с прогестагенами или без них) в течение 3–7 лет. Проанализировано 23 рандомизированных двойных слепых исследования, включавших 42 830 женщин в возрасте от 26 до 91 года, в основном участниц исследований «Сердце и заместительная терапия эстрогеном-прогестин (Heart and Estrogen-progestin Replacement Study, HERS) 1998» и «Инициативы по женскому здоровью (Women's Health Initiative, WHI) 1998». Результаты указывали на значительное увеличение риска ЖКБ при монотерапии эстрогенами (возрастание относительного риска с 26 до 45 на 1000, 95 %-ный доверительный интервал – ДИ 36–57) и при длительной комбинированной терапии (возрастание абсолютного риска с 27 до 47 на 1000,

95 %-ный ДИ 38–60), в том числе у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями [204, 205]. В группе активного лечения начало увеличения риска отмечено в течение первого года. В связи с этим назначать различные виды длительной гормональной терапии для лечения менопаузальных симптомов следует с осторожностью. Гормональную терапию следует назначать только пациенткам с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний, венозной тромбозной или рака молочной железы при тщательной оценке возможных серьезных угроз для здоровья. Несмотря на установленный риск ЖКБ в этой группе пациенток, на настоящий момент рандомизированные исследования медикаментозной профилактики образования камней желчных путей не проводились.

Профилактика рецидивов камней желчных протоков

Существуют ли эффективные стратегии профилактики рецидивов камней желчных протоков?

Общие рекомендации по медикаментозной профилактике рецидивов камней желчных протоков отсутствуют (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: рецидивирующие камни желчных протоков наблюдаются у 5–20 % больных после эндоскопической сфинктеротомии [206–211] и могут быть удалены эндоскопически. В настоящее время утвержденные меры профилактики отсутствуют. Не получено убедительных данных о пользе вторичной медикаментозной профилактики, а информация об эффектах УДХК [212] не подтверждена в РКИ [212, 213].

Пациенты с мутациями в гене, кодирующем фосфатидилхолинфлюпазу ABCB4, имеют моногенно обусловленную предрасположенность к холелитиазу, связанному с низким уровнем фосфолипидов (ХНУФ). Из-за низких концентраций фосфолипидов желчи у этих пациентов до наступления 40 лет развивается ЖКБ с холестериновыми камнями во внутривнутрипеченочных желчных протоках и желчном пузыре и рецидивирующими симптомами после ХЭ [214–217]. Диагноз устанавливают на основании анамнеза, данных клинического обследования и методов визуализации. В лечении таких больных показана микроскопия дуоденальной или печеночной желчи, полученной при ЭРХПГ, для выявления кристаллов или микролитов (а также биохимический анализ). В диагностике немаловажным фактором является семейный анамнез холелитиаза у родственников первой линии и рецидивирующие камни желчных протоков [218]; генетическое исследование с секвенированием гена ABCB4 служит источником дополнительной информации, но не является необходимым для диагностики ХНУФ. Большинству больных ХНУФ полезна профилактическая длительная терапия УДХК (15 мг/кг массы тела в день) с началом в юношеском возрасте с целью предупреждения появления или рецидивов камней и связанных с ними осложнений [216].

Клинические рекомендации

Диагностика камней желчного пузыря

Желчная колика

Когда следует заподозрить симптомы камней желчного пузыря?

Характерные симптомы камней желчного пузыря включают приступы интенсивных болей в правом верхнем квадранте живота или эпигастрии длительностью не менее 15–30 минут с иррадиацией в правую половину спины или плечо, при этом прием анальгетиков приносит облегчение. Симптоматику выявляют при сборе анамнеза и физикальном осмотре (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: камни желчного пузыря имеются у 10–20 % населения западных стран; их распространенность увеличивается с возрастом; чаще встречаются у женщин. Примерно в 80 % ЖКБ клинические проявления отсутствуют. На основании анализа течения заболевания можно предположить, что в большинстве случаев заболевание останется бессимптомным на протяжении всей жизни. Клинические проявления развиваются у 1–4 % пациентов в год; за 20 лет с момента постановки диагноза симптомы появляются у 20 % пациентов [219–222]. После первого эпизода колики частота осложнений составляет 1–3 % в год; у пациентов без клинических проявлений – 0,1–0,3 % в год [219, 223].

Только три симптома достоверно коррелируют с наличием ЖКБ: желчная колика (отношение шансов [ОШ] 2,6; 95 %-ный ДИ 2,4–2,9), боль с иррадиацией (ОШ 2,8; 95 %-ный ДИ 2,2–3,7) и применение анальгетиков (ОШ 2,0; 95 %-ный ДИ 1,6–2,5) [224]. Отношение вероятности положительного результата диагностики для боли в области желчного пузыря составляет 1,34, тем не менее положительное прогностическое значение симптомов со стороны желчных путей невелико (0,25) [225]. Возможны тошнота и рвота. Боль бывает интенсивная (более 5 баллов по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10 баллов), с внезапным началом или быстрым нарастанием интенсивности до определенного уровня. Причина боли – растяжение стенки желчного пузыря после острой и обычно транзиторной обструкции пузырного протока за счет камня или сладжа. Большинство приступов разрешается без лечения. Нерегулярный характер болей, начало примерно через 1 час после еды или вечером/ночью с пробуждением пациента, а также продолжительность приступа более 1 часа позволяют с высокой вероятностью предполагать желчную колику [226, 227]. Длительность боли свыше 5 часов обычно свидетельствует об остром холецистите. Более чем у половины больных развитию осложнений ЖКБ предшествует как минимум один «сигнальный» эпизод желчной колики [228, 229].

Примерно у 50 % пациентов наблюдаются повторные приступы болей после первой желчной колики [219, 223, 230]. У таких больных часто отмечаются диспепсия, изжога, вздутие живота и метеоризм. Эти симптомы харак-

терны не только для ЖКБ, нередко возникают и у лиц без камней и могут указывать на такие заболевания, как функциональная диспепсия, рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника или болезни сердца. У больных с ЖКБ эти симптомы обычно сохраняются и после ХЭ [226, 231–233]. Следует проводить дифференциальную диагностику болей, связанных с желчными путями, с другими причинами болей в верхней части живота.

При клинических проявлениях ЖКБ в отсутствие осложнений лабораторные исследования обычно малоинформативны, так как у подавляющего большинства пациентов изменения в анализах отсутствуют.

Методы визуализации

Какой метод визуализации наиболее подходит для диагностики ЖКБ?

У больного с наличием в анамнезе недавнего эпизода желчной колики следует проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества**).

При наличии убедительных клинических признаков камней желчного пузыря и отрицательных результатов УЗИ органов брюшной полости возможно проведение эндоскопического УЗИ (ЭУЗИ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Примечание: УЗИ органов брюшной полости – визуализирующее исследование выбора у больных с болями в верхнем квадранте живота. Его точность в выявлении камней желчного пузыря превышает 95 % [234–236]. Проведение УЗИ показано и пожилым больным с атипичными болями в животе, больным с иммунодефицитом и инфекцией неуточненной локализации или больным с бактериемией и подозрением на септический очаг в брюшной полости для выявления (осложненной) ЖКБ.

При УЗИ органов брюшной полости камни желчных путей определяются как экзогенные участки с гипоехогенной дистальной тенью. Подвижность позволяет отличить камни от полипов; для оценки подвижности исследование проводят в различных положениях: на спине, левом боку или в положении стоя. С помощью УЗИ диагностируют и сладж желчи в виде мелких экзогенных фокусов, похожих на песок [237].

ЭУЗИ обладает высокой чувствительностью (94–98 %) в выявлении холецистолитиаза у больных с желчной коликой при нормальных данных УЗИ органов брюшной полости [238]. Этот метод имеет особенно важное значение у больных с необъяснимыми острым и острым рецидивирующим панкреатитом, который может быть обусловлен сладжем желчи [239–242]. При получении неубедительных данных УЗИ рекомендовано проведение МРТ [243, 244]. Компьютерная томография (КТ) не имеет большого значения в диагностике камней желчного пузыря.

Острый холецистит

Какие исследования наиболее подходят для диагностики острого холецистита?

Острый холецистит следует заподозрить при наличии у больного лихорадки, интенсивных болей в правом верхнем квадранте живота длительностью несколько часов, а также боли и болезненности при пальпации правого верхнего квадранта живота (симптом Мерфи) (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

При наличии убедительных клинических данных за острый холецистит возможно проведение КТ (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: острый холецистит является частым осложнением ЖКБ и развивается примерно у 10 % больных при наличии клинических проявлений [245]. Острое воспаление стенки желчного пузыря обычно обусловлено обструкцией пузырного протока камнями. Острый холецистит обнаруживают у 3–9 % всех больных, экстренно обращающихся к врачу с острыми абдоминальными симптомами; примерно 45–80 % таких пациентов сообщают о наличии в анамнезе приступов желчной колики [223, 229]. У больных с острым холециститом отмечаются интенсивные нарастающие боли продолжительностью несколько часов (обычно более 5 ч) с иррадиацией в межлопаточную область или правое плечо, сопровождаемые лихорадкой, часто тошнотой и рвотой. Боль в правом (но не левом) верхнем квадранте живота с болезненностью при пальпации (симптом Мерфи) высокоспецифична и чувствительна в диагностическом плане [246]. Обычно отмечаются лихорадка и повышение воспалительных маркеров в крови (количество лейкоцитов, уровень С-реактивного белка). Для оценки тяжести острого холецистита, от которой зависят дальнейшее наблюдение и лечение больного, могут потребоваться определение в крови азота мочевины, креатинина, альбумина, а также газовый анализ крови [247].

При УЗИ органов брюшной полости с высокой точностью выявляют камни желчных путей, растяжение желчного пузыря, утолщение (>4 мм) его стенки, перипузырную жидкость и сонографический симптом Мерфи (усиление болей при надавливании датчиком непосредственно в проекции желчного пузыря). При остром холецистите чувствительность обнаружения камней ультразвуковым методом снижается [243], однако в случае одновременного выявления камней желчного пузыря и сонографического симптома Мерфи или утолщения стенки желчного пузыря положительное прогностическое значение этих данных для диагностики острого холецистита соответственно составляет 92 и 95 % [248].

Несмотря на недооценку роли КТ при остром холецистите, этот метод позволяет точно выявлять растяжение желчного пузыря и утолщение его стенки, а также обнаруживать такие осложнения острого холецистита, как эмфизема стенки желчного пузыря, формирование абсцесса

и перфорация [249, 250]. Поэтому этот метод часто используют перед экстренной операцией.

Радиоизотопная холесцинтиграфия (сканирование гепатобилиарной системы с меченой технецием иминодиуксусной кислотой [Тс-Hepatobiliary Iminodiacetic Acid, Тс-HIDA]) позволяет обнаружить обструкцию пузырного протока благодаря отсутствию заполнения желчного пузыря после внутривенного введения радиоизотопа. Метод высокочувствителен в диагностике острого холецистита [250–252], однако не позволяет визуализировать камни желчных путей и сопровождается радиоактивным облучением; поэтому в Европе предпочтительным методом визуализации остается УЗИ [244]. Хотя по данным недавнего мета-анализа УЗИ органов брюшной полости, МРТ и холесцинтиграфия статистически значимо не различались по специфичности (соответственно 83 %; 95 %-ный ДИ 74–89 %; 81 %; 95 %-ный ДИ 69–90 % и 90 %; 95 %-ный ДИ 86–93 %) [250], последние два метода менее подходят для использования в неотложных случаях.

Лекарственное лечение желчнокаменной болезни

Терапия желчными кислотами с целью растворения камней

Следует ли растворять камни желчного пузыря путем приема внутрь препаратов желчных кислот?

Для лечения камней желчного пузыря не рекомендовано применение препаратов желчных кислот в виде монотерапии или в комбинации с экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией (ЭУВЛ) (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

Примечание: в мета-анализе исследований с применением УДХК [253] показана приемлемая эффективность такой терапии у больных с мелкими некальцинированными камнями в функционирующем желчном пузыре (отсутствие камней у 63 % пациентов спустя >6 месяцев), однако такое лечение недостаточно эффективно предупреждает симптомы и осложнения в дальнейшем – в отдаленном периоде отмечаются частые рецидивы (у 25–64 % больных после 5 лет и у 49–80 % после 10 лет) [254–265]. Данные рандомизированных контролируемых и когортных исследований, систематических обзоров показали, что, как и при растворении камней с помощью монотерапии УДХК, ЭУВЛ сопровождается низкой частотой излечения: только у 55 % тщательно отобранных больных отсутствуют рецидивы ЖКБ [266].

В большинстве случаев рецидивирующие камни сопровождаются клиническими проявлениями; в среднем в течение 3 лет трети больных требуется ХЭ [267]. После лечения УДХК через 3 месяца только у 26 % больных отсутствовали колики (у 33 % в группе плацебо); примерно у 2 % пациентов после лечения УДХК отмечались осложнения ЖКБ – эта частота соответствует годичной частоте осложнений у лиц, не получавших препарат [253, 264, 265, 268–272].

Клинические рекомендации

Клинические рекомендации

Результаты анализа в группе больных из Японии, показавшего не зависевшее от литолиза снижение риска желчной колики или острого холецистита [273], не подтвердились в ходе более позднего голландского исследования, в котором прием УДХК не сопровождался облегчением симптомов со стороны желчных путей у больных в листе ожидания ХЭ с выраженными клиническими проявлениями [268].

Лечение желчной колики

Как лечат желчную колику?

При желчной колике назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) (например, диклофенак, индометацин) (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

Кроме того, могут быть показаны спазмолитики (например, бутилскополамин), а при выраженных болях – опиоиды (например, бупренорфин) (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Примечание: при лечении острой желчной колики необходимо различать неотложную терапию для облегчения боли и этиотропное лечение – ХЭ. По данным единственного исследования, ранняя лапароскопическая ХЭ в течение 24 ч с момента диагностики желчной колики обеспечивает этиологическое лечение и уменьшает количество осложнений во время ожидания плановой ХЭ [274], однако необходимо проведение дальнейших РКИ, прежде чем такой подход будет рекомендован в условиях короткого времени ожидания операции [275].

Для обезболивания при желчной колике обычно используются анальгетики в комбинации со спазмолитиками. НПВС, например диклофенак (50–75 мг внутримышечно), кетопрофен (200 мг внутривенно) или индометацин (50 мг внутривенно или 2×75 мг в виде суппозитория) обладают обезболивающим действием при желчной колике [276–278]. В недавних РКИ было показано, что применение НПВС при желчной колике уменьшает риск развития острого холецистита [278–280]. По сравнению со спазмолитическими препаратами НПВС обеспечивают более эффективное уменьшение болей [278]. Следует помнить о таких противопоказаниях, как наличие в анамнезе гиперчувствительности/тяжелых аллергических реакций на НПВС, а также о нарушении функции почек и осложнениях со стороны желудочно-кишечного тракта. В отдельных случаях может быть достаточно применения более слабых анальгетиков, например метимизола [281] или парацетамола. Кроме того, при желчной колике, обусловленной камнями желчного пузыря, успешно применяют нитроглицерин [282].

При выраженных болях вводят опиоиды, обладающие более выраженным анальгетическим эффектом, однако в РКИ различия между НПВС и опиоидами не выявлены [278]. Наиболее подходящим препаратом считают бупренорфин, поскольку он в меньшей степени, чем морфин,

вызывает спазм сфинктера Одди [283–285]. Эффективность различных комбинаций препаратов (например, НПВС + опиоиды) изучена недостаточно.

Антибиотики

Показано ли применение антибиотиков при остром холецистите?

Применение антибиотиков при остром холецистите легкой степени тяжести, то есть в отсутствие холангита, бактериемии/сепсиса, абсцесса или перфорации, не рекомендовано (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: начальная терапия острого холецистита является общей поддерживающей мерой и включает восполнение потерь жидкости и электролитов, а также коррекцию метаболических нарушений. При остром холецистите обычно проводят эмпирическую антимикробную терапию. Однако корреляция тяжести симптомов, характеристик желчного пузыря или положительного посева из желчного пузыря с послеоперационным использованием антибиотиков отсутствует [286]. В недавнем небольшом РКИ не установлено улучшения ранних исходов госпитализации у больных с легким острым холециститом после применения внутривенной терапии антибиотиками амоксициллином/клавуланатом или комбинацией ципрофлоксацина и метронидазола [287]. Больные с иммунодефицитом и осложненным холециститом (острый холангит, бактериемия/сепсис, перфорация, абсцесс) обычно получают антибиотики. Спектр действия начальной терапии должен включать микробы рода *Enterobacteriaceae*, в частности *Escherichia coli*. У больных в тяжелом состоянии целесообразно применение антибиотиков, действующих на анаэробы, в частности *Bacteroides spp.* [288]. В проспективной серии наблюдений показано, что возраст ≥ 70 лет, наличие сопутствующего сахарного диабета и увеличение желчного пузыря при поступлении были связаны с неудачей консервативного лечения; отмечено, что сохранение лейкоцитоза и тахикардии при наблюдении через 24 и 48 ч было прогностическим фактором потребности в ХЭ [289].

Хирургическое лечение камней желчного пузыря

Больные желчнокаменной болезнью с клиническими проявлениями

Какое лечение проводят при камнях желчного пузыря с клиническими проявлениями?

При камнях желчного пузыря с клиническими проявлениями предпочтительным методом лечения является ХЭ (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

Примечание: с учетом выраженности и количества эпизодов колик при холецистолитиазе с клиническими проявлениями следует проводить ХЭ, поскольку примерно у половины больных колики рецидивируют [268]. Риск таких осложнений, как острый холецистит, билиарный панкреатит, обструктивная желтуха и холангит составляет 0,5–3 % в год [219, 221, 230, 290, 291]. Альтернативами операции являются терапия препаратами желчных кислот (УДХК) с целью растворения камней и ЭУВЛ, однако они не рекомендуются из-за низкой частоты излечения, высокой частоты рецидивов ЖКБ и недостаточно эффективного предупреждения симптомов и осложнений после медикаментозного лечения. Частота излечения составляет только 27 % после применения УДХК и только 55 % после ЭУВЛ при тщательном отборе больных; за 4 года частота рецидивов ЖКБ составила >40 % после полного растворения камней или ЭУВЛ. Кроме того, примерно у 30 % пациентов отмечались клинические проявления заболевания в течение 3 месяцев после лечения вне зависимости от использования УДХК, а годовая частота осложнений после терапии УДХК составила примерно 2 % и соответствовала частоте осложнений у пациентов, не принимавших препараты УДХК [190, 253, 264, 265, 268, 292]. ХЭ позволяет предупредить развитие осложнений ЖКБ, но больным без желчных колик в течение последних 5 лет или после единственного эпизода желчной колики (примерный риск повторения колики в течение 1 года составляет 50 %) это вмешательство не всегда необходимо [221]. Хотя рецидив желчной колики не увеличивает частоту осложнений, связанных с ХЭ, трудно заранее выделить больных, у которых разовьются такие осложнения, как острый холецистит, панкреатит, обструктивная желтуха и холангит, – все эти осложнения увеличивают риск перехода от лапароскопии к открытой операции и увеличивают продолжительность госпитализации. Абдоминальные симптомы сохраняются у каждого третьего или четвертого пациента после ХЭ [231, 232, 293–297], притом что симптомы часто не очень специфичны. В каждом случае следует принимать индивидуальное решение о проведении ХЭ. Это позволит уменьшить число операций, не являющихся необходимыми.

Показания к лечению у пациентов с бессимптомными камнями желчного пузыря

Надо ли лечить пациентов с бессимптомными камнями желчных путей?

Лечение пациентов с бессимптомными камнями желчного пузыря не рекомендовано (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: РКИ для оценки пользы ХЭ у больных без клинических проявлений не проводились. Ни масштабные клинические наблюдения, ни подробный анализ проспективных исследований для определения течения бессимптомного холецистолитиаза не показали эффектив-

ности ХЭ у больных с камнями и без клинических проявлений. Каждый год примерно у 0,7–2,5 % пациентов с бессимптомной ЖКБ развиваются клинические симптомы, связанные с камнями желчных путей. Годичная частота таких осложнений, как острый холецистит, острый панкреатит, обструктивная желтуха или холангит, составляет 0,1–0,3 % [219, 221]. Лечение (открытая или лапароскопическая ХЭ) пациентов с бессимптомными камнями желчного пузыря не увеличивает продолжительность жизни, так как операционный риск (смерти и осложнений) перевешивает возможные осложнения [223, 298]. Кроме того, выжидательная тактика ведения пациентов с бессимптомной ЖКБ (до развития симптомов или осложнений) сопряжена с меньшими затратами по сравнению с профилактической ХЭ или литолизом (см. рекомендацию «Следует ли растворять камни желчного пузыря путем приема внутрь препаратов желчных кислот?») [299]. В западных странах распространенность карциномы желчного пузыря низкая [300], небольшое увеличение исходно очень низкого риска рака желчного пузыря при бессимптомном холецистолитиазе является недостаточным аргументом в пользу его лечения [301, 302]. При сахарном диабете профилактическая терапия также не требуется [303, 304].

Исключения

Показана ли ХЭ больным с фарфоровым желчным пузырем?

Проведение ХЭ больным с фарфоровым желчным пузырем в отсутствие симптомов возможно (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: карцинома желчного пузыря относительно часто развивается у больных, которым не провели профилактическую ХЭ. По данным ранних исследований, при которых диагноз фарфорового желчного пузыря устанавливали с помощью рентгенологического исследования органов брюшной полости, карциномы обнаруживали почти в 20 % всех кальцинированных желчных пузырей [305]. Эта закономерность подтверждалась не во всех сериях наблюдений [306], и причинно-следственная связь между фарфоровым желчным пузырем и раком желчного пузыря не установлена [307]. Также необходимо отличать гомогенную кальцификацию стенки (очень низкая частота карциномы) и очаговую кальцификацию (частота карциномы 7 %) [308]. У пациентов с гомогенной кальцификацией стенки можно обойтись без ХЭ [304]. В настоящее время фарфоровый желчный пузырь обычно диагностируют с помощью УЗИ в популяциях, отличающихся от популяций пациентов в ранних исследованиях. Перед оперативным лечением рекомендовано подтверждать диагноз с помощью КТ.

В нескольких исследованиях отмечена взаимосвязь между карциномой желчного пузыря и камнями желчного пузыря [309–312]. Однако, учитывая возможность

Клинические рекомендации

осложнений ХЭ, в том числе риск повреждения желчного протока (см. раздел «Повреждения желчных протоков»), пользу профилактической ХЭ в этой группе больных нельзя считать очевидной. В зависимости от наличия дополнительных факторов риска необходимо провести от 67 до 769 ХЭ для того, чтобы предупредить развитие одной злокачественной опухоли желчного пузыря [313].

Показано ли хирургическое лечение полипов желчного пузыря?

Проведение ХЭ рекомендовано больным с полипами желчного пузыря ≥ 1 см при наличии или в отсутствие камней желчных путей и вне зависимости от наличия клинической симптоматики (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

Также следует рассматривать возможность ХЭ у больных с бессимптомными камнями и полипами желчного пузыря размером 6–10 мм, а также при растущих полипах (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Можно рекомендовать ХЭ в отсутствие симптомов больным с первичным склерозирующим холангитом и полипами желчного пузыря вне зависимости от размера полипов (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

ХЭ не показана больным с бессимптомными камнями желчного пузыря и полипами желчного пузыря размером ≤ 5 мм (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

Примечание: распространенность полипов желчного пузыря в общей популяции составляет от 1 до 7 % [314–318]. Распространенность аденом (которые считают предраковыми изменениями) у лиц с полипами желчного пузыря составляет менее 5 % [315, 319]. Результаты нескольких крупных исследований продемонстрировали, что вероятность аденом отчетливо возрастала при полипах диаметром ≥ 1 см. Так как до 50 % полипов диаметром ≥ 1 см содержат карциному [315, 316, 320–323], в этих случаях показано проведение ХЭ.

Ввиду риска развития осложнений при ХЭ (см. раздел «Повреждения желчных протоков») польза профилактической ХЭ у больных с бессимптомными камнями желчного пузыря и полипами желчного пузыря размером 6–10 мм сомнительна. По данным систематического обзора 10 обзорных исследований установлено, что скорость роста полипа не всегда является достоверным критерием оценки его злокачественности [324]. В этом же обзоре показано, что размер некоторых злокачественных полипов был менее 1 см (но ≥ 5 мм), хотя подавляющее большинство полипов промежуточного размера (6–10 мм) имели доброкачественное течение [325]. ЭУЗИ позволяет получить более четкое изображение полипов желчного пузыря по сравнению со стандартным УЗИ (87–97 % по сравнению с 52–76 %) [326, 327], в связи с этим эндосонография полезна для дифференциальной диагностики полипов

желчного пузыря размером 6–10 мм в случае подозрений на рак желчного пузыря при стандартном УЗИ.

У пациентов с первичным склерозирующим холангитом объемные образования желчного пузыря часто являются злокачественными, отмечается высокая частота интраэпителиальной неоплазии [328–330]. Поэтому больным с первичным склерозирующим холангитом с полипами желчного пузыря или другими объемными образованиями целесообразно рекомендовать ХЭ, даже если диаметр образований < 1 см.

Ввиду существенного риска злокачественной опухоли при наличии полипов размером > 18 –20 мм оперативным вмешательством выбора считается открытая ХЭ [319, 323, 331, 332]. Несмотря на отсутствие данных высокого качества, при наличии неудаленных полипов размером 6–10 мм пациентов наблюдают с помощью УЗИ (без ожирения) или эндосонографии сначала через каждые 3–6 месяцев, затем, при условии отсутствия роста полипа, раз в год [316, 323]. Наблюдение пациентов с бессимптомными полипами размером ≤ 5 мм, обнаруженными случайно, считается нецелесообразным. При УЗИ можно дифференцировать полипы желчного пузыря от камней, изменяя положение пациента. Наличие более одного полипа говорит в пользу холестериновых полипов, а не аденом. Иногда при цветном дуплексном исследовании удается получить изображение сосудов в основании полипа, типичных для аденомы [333].

Следует ли рекомендовать ХЭ пациентам при проведении других оперативных вмешательств?

Обычно проведение ХЭ не рекомендовано больным с бессимптомными камнями при проведении абдоминальных хирургических операций, включая бариатрические, а также при трансплантации почки, легких или поджелудочной железы (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

В ранние сроки после трансплантации сердца или легких у больных с камнями желчного пузыря с клиническими проявлениями следует отсрочить ХЭ на максимально возможное время (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: риск возникновения симптомов или осложнений у больных с камнями желчного пузыря после мальабсорбтивных или рестриктивных операций для лечения ожирения составляет 10–15 % [157, 172]. С учетом того, что в случае появления симптомов ЖКБ пациентам потребуется полостная операция и что одновременное проведение ХЭ при полостной абдоминальной операции, видимо, не сопровождается увеличением риска осложнений [171], пациентам с бессимптомной ЖКБ при планировании полостной абдоминальной операции может быть предложена одновременная профилактическая ХЭ; однако такой подход не является общепринятым.

Заболеваемость бессимптомным холециститом увеличивается в первые 2 года после трансплантации

сердца, легких, почки и поджелудочной железы, при этом отмечается повышенный риск осложнений. Профилактическая ХЭ снижает смертность и, по расчетам, рентабельна у больных с бессимптомными камнями желчного пузыря после трансплантации сердца [334, 335], но нерентабельна после трансплантации почки или легких [334]. Учитывая значительное увеличение смертности при ХЭ перед и вскоре после трансплантации легких или сердца, желательнее отложить операцию после трансплантации на максимально возможный срок [336–339]. Напротив, после трансплантации солидных органов риск, связанный с лечением пациентов с камнями желчного пузыря, сопоставим с риском в общей популяции [340].

Следует ли предлагать профилактическую ХЭ пациентам с наследственным сфероцитозом или серповидноклеточной анемией?

У пациентов с наследственным сфероцитозом или серповидноклеточной анемией с бессимптомными камнями желчных путей следует рассмотреть возможность проведения ХЭ одновременно со спленэктомией. У больных с серповидноклеточной анемией и бессимптомной ЖКБ проведение профилактической ХЭ одновременно с другой абдоминальной операцией также позволит избежать сомнений при диагностике серповидноклеточных кризов (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: наследственный сфероцитоз относится к группе гетерогенных наследственных анемий, для которых характерна сферическая форма эритроцитов (сфероциты) в мазках периферической крови. К частым осложнениям относятся эпизоды гемолиза, апластические кризы и (самый частый исход) развитие пигментного (билирубинатного) холелитиаза [341, 342]. У больных в возрасте от 10 до >50 лет распространенность желчных камней увеличивается соответственно с 5 до 40–50 %; риск синдрома Жильбера возрастает в 4–5 раз. Спленэктомия является важным методом лечения, позволяющим излечить большинство больных с наследственным сфероцитозом и предупредить связанный с гемолизом холелитиаз. Конечно, до проведения спленэктомии этой особой группе больных необходима профилактика осложнений, связанных с камнями желчных путей. Больным с бессимптомными камнями желчных путей показано проведение профилактической (лапароскопической) ХЭ [157, 343] одновременно со спленэктомией [342].

Для больных серповидноклеточной анемией характерен высокий риск образования пигментных камней. При ранней диагностике серповидноклеточной анемии возможно предупреждение гемолиза и инфекций путем профилактики серповидноклеточных кризов. У пациентов с серповидноклеточной анемией и бессимптомной ЖКБ целесообразно проведение профилактической ХЭ во время абдоминальных операций по другим поводам, в том числе для того, чтобы избежать сомнений при диагностике серповидноклеточных кризов [157, 343].

Какие дополнительные исследования необходимы перед плановой ХЭ?

Помимо УЗИ органов брюшной полости для подтверждения ЖКБ (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**), других исследований обычно не требуется. В отдельных случаях возможно определение показателей функции печени (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: предоперационное обследование пациентов перед плановой ХЭ включает физикальный осмотр, УЗИ органов брюшной полости, лабораторные анализы и другие лучевые методы диагностики. До проведения плановой ХЭ необходимо хотя бы однократно с помощью УЗИ органов брюшной полости подтвердить наличие камней в желчном пузыре; если такое исследование проведено, нет необходимости повторять его непосредственно перед операцией. Проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в качестве стандартного метода обследования перед ХЭ не рекомендовано. Несмотря на диагностическую чувствительность эндоскопии, в мета-анализе 12 когортных исследований, включавших 6317 пациентов, показано, что этот метод не имел большого значения для решения вопроса об отказе от операции; поэтому предоперационную ЭГДС следует назначать только при наличии показаний [344].

Несмотря на то что перед оперативным вмешательством часто проводится стандартная электрокардиограмма (ЭКГ), только 2 % анестезиологов сообщили, что результаты ЭКГ повлияли на предоперационное ведение больных [345]. Вопрос об ЭКГ перед операцией следует рассмотреть у пациентов с факторами риска кардиологических заболеваний, но проведение этого исследования у всех больных без факторов риска перед плановой операцией с низким риском, например ХЭ, не рекомендовано [346].

В двух рандомизированных исследованиях и одном обзоре сравнивали не имевших клинических проявлений пациентов, которым проводили или не проводили рентгенографию органов грудной клетки; различий в частоте отсрочки или отмены операций не выявлено [347–349]. Можно сделать вывод, что у молодых пациентов проведение ЭКГ и рентгенографии органов грудной клетки не является обязательным. Эти исследования можно назначать пожилым лицам или в отдельных случаях при наличии высокого риска послеоперационных осложнений [350, 351].

Лабораторные исследования включают подсчет количества лейкоцитов, который может быть полезным для определения послеоперационных исходов, особенно у больных с инфекционными осложнениями, а также для оценки динамики лейкоцитоза у пациентов, прооперированных по поводу острого холецистита [352]. Риск гемотрансфузий при лапароскопической ХЭ составляет 0,7 % (и лишь немного выше в случае открытой операции), поэтому даже стандартное предоперационное определение гемоглобина

Клинические рекомендации

и гематокрита не считают обязательным [352, 353]. Перед плановыми операциями пациентам часто определяют количество тромбоцитов, международное нормализованное отношение и частичное тромбопластиновое время; также требуется оценка факторов свертывания. Однако при адекватно собранном анамнезе пациента в отношении кровоточивости исследование свертывания крови не рекомендуется (за исключением наличия в анамнезе особых указаний на риск кровотечений) [350].

Оценка показателей функции печени, включая билирубин, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), γ -глутамилтранспептидазу (γ -ГТ) и щелочную фосфатазу (ЩФ), полезна для диагностики обструкции желчного протока или другого заболевания печени [353–356], но в настоящее время доказательства необходимости этих тестов нет. Отсутствие расширения ОЖП и изменений в биохимических анализах делает диагноз холедохолитиаза крайне маловероятным [355, 357]. Таким пациентам не требуется проведение предоперационной ЭГДС, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) или интраоперационной холангиографии.

Виды холецистэктомии

Какую ХЭ следует предпочесть в стандартной ситуации – открытую или лапароскопическую?

У больных с камнями желчного пузыря с клиническими проявлениями, в том числе при остром калькулезном холецистите, стандартным методом лечения является лапароскопическая ХЭ (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества**).

Примечание: лапароскопическая ХЭ – стандартный метод лечения во всем мире. На сегодняшний день более 93 % всех ХЭ начинают с использованием лапароскопии. Частота перехода к открытой ХЭ составляет 4–8 % [358–361]. В новом мета-анализе [362] РКИ, посвященных сравнению этих двух методов [363, 364–397], было показано, что по сравнению с открытой ХЭ лапароскопическая ХЭ сопровождалась сходной частотой осложнений при уменьшении на 3 дня срока госпитализации и на 3 недели периода выздоровления. В результате при анализе затрат показано, что при лапароскопической операции затраты на стационарное лечение сокращались на 18 % по сравнению с открытой ХЭ [398]. Даже при сравнении с историческим контролем в настоящее время частота осложнений (желчеистечение в 0,4–1,5 % случаев, инфекция операционной раны в 1,3–1,8 % случаев, панкреатит в 0,3 % случаев, кровотечение в 0,2–1,4 % случаев) ниже, чем при открытой ХЭ [358, 361]. Однако в крупном мета-анализе в 1996 г. [399] было высказано предположение о тенденции к более частому повреждению желчных протоков. В настоящее время частота повреждений крупных желчных протоков при ХЭ невелика (0,2–0,4 %) и не зависит от характера вмешательства – лапароскопического или открытого [361, 362, 400, 401]. Также в мета-анализе показано, что ХЭ с малым

разрезом эквивалентна лапароскопической ХЭ и может служить ей хорошей альтернативой [362].

Как отмечено в РКИ, при остром холецистите также возможно проведение лапароскопических операций [402–404]. Однако время операции, риски и частота перехода к открытому вмешательству при лапароскопической ХЭ в острой фазе заболевания были выше, чем при плановой после разрешения острого холецистита.

При наличии убедительных данных за (распространенную) карциному желчного пузыря вместо лапароскопической ХЭ проводят открытую. Диагностированный перед операцией синдром Мириizzi сам по себе не является противопоказанием к лапароскопическому вмешательству. Однако особенно при II типе синдрома Мириizzi (свищевое сообщение между желчным и печеночным протоком) хирург должен быть готов к переводу лапароскопической операции в открытую [405, 406].

Какую ХЭ – открытую или лапароскопическую – следует проводить у больных циррозом печени?

У больных с клиническими проявлениями камней желчного пузыря и циррозом печени класса А и В по Чайлду–Пью предпочтительным методом оперативного лечения является лапароскопическая ХЭ (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

Примечание: у пациентов с циррозом печени класса А и В по Чайлду–Пью лапароскопическая ХЭ сопровождается меньшей частотой осложнений, чем открытая, и, следовательно, является методом выбора [407]. Однако при циррозе печени класса С показана высокая частота осложнений как при лапароскопическом, так и при открытом доступе [408], и в большинстве исследований серий случаев отмечена особенно высокая частота осложнений и перехода к открытой операции у больных с предоперационным значением индекса MELD (Model for End-Stage Liver Disease – Модель для терминальной стадии заболевания печени) >13 [409, 410]. В небольших ретроспективных исследованиях сообщалось о возможности эндоскопического холецистодуоденального стентирования у больных с камнями желчного пузыря и выраженными клиническими проявлениями и наличием серьезных противопоказаний к ХЭ, например при терминальной болезни печени [411].

Существует ли альтернатива лапароскопической ХЭ для лечения пациентов с клинически манифестной ЖКБ?

Альтернативой лапароскопической ХЭ может служить мини-лапаротомическая ХЭ (разрез при лапаротомии <8 см) (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества**).

Примечание: в РКИ, посвященных сравнению лапароскопической ХЭ с мини-лапаротомической ХЭ (разрез при лапаротомии <8 см), не показано различий между этими

двумя подходами по частоте осложнений, продолжительности госпитализации и периода выздоровления [362, 366, 412–422]. Таким образом, мини-лапаротомическая ХЭ является подходящей альтернативой лапароскопической ХЭ.

Метод лапароскопической холецистэктомии

Количество и размер портов

Сколько портов и какого размера следует использовать при проведении лапароскопической ХЭ?

В настоящее время лапароскопическую ХЭ проводят с использованием 4 портов; из них 2 порта размером не менее 10 мм, и 2 порта размером не менее 5 мм (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: клинические преимущества мини-лапароскопической или лапароскопической ХЭ с единственным портом перед стандартной лапароскопической ХЭ довольно спорны [423, 424]. Безопасность этих подходов еще не вполне изучена, и их стандартное применение не рекомендовано [423–425].

Профилактическое применение антибиотиков

Необходимо ли проведение антибиотикопрофилактики всем больным перед плановой ХЭ?

Проведение всем больным антибиотикопрофилактики перед плановой лапароскопической ХЭ не является необходимым (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: по данным систематического обзора РКИ, статистически значимые различия в частоте развития инфекции операционной раны (примерно 3 %) или внебрюшной инфекции (примерно 1,4 %) как при профилактическом применении антибиотиков, так и без антибиотиков отсутствовали [426]. В РКИ показано, что потребность в недифференцированной антибиотикопрофилактике отсутствует даже у больных с интраоперационной перфорацией желчного пузыря [427].

Интраоперационная холангиография

Необходима ли плановая стандартная интраоперационная холангиография больным с низким риском возникновения камней в ОЖП?

Стандартная или плановая интраоперационная холангиография не считается необходимой у больных с низким риском возникновения камней ОЖП (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Примечание: по данным систематического обзора РКИ, в которых сравнивали результаты проведения или отказа от проведения стандартной или плановой интраоперационной холангиографии, не показано статистически значимых различий в доле пациентов с повреждениями желчных протоков (отсутствие повреждений желчных протоков в группе холангиографии по сравнению с частотой поврежденных желчных протоков примерно в 0,2 % случаев в группе без холангиографии), доле пациентов с неудаленными камнями ОЖП или риске смерти [428]. Частота осложнений у больных, которым проводили стандартную холангиографию, была выше, чем у лиц без холангиографии в эпоху открытой ХЭ [428]. Также в группе холангиографии операция длилась дольше, чем в группе без холангиографии [428] (как и ожидалось, в связи с дополнительной процедурой). Учитывая отсутствие значимой пользы от стандартного проведения холангиографии и увеличение времени операции в связи со стандартной холангиографией, в настоящее время отсутствуют данные, позволяющие рекомендовать холангиографию как стандартное исследование во время ХЭ. Однако при ретроспективном анализе по базе данных было показано, что у пациентов, которым проводилась интраоперационная холангиография, частота повреждения желчных протоков была ниже, чем у пациентов, которым интраоперационная холангиография не проводилась [429]. Таким образом, данные о проведении интраоперационной холангиографии как стандартного метода обследования противоречивы. В недавно опубликованном РКИ пациентов с клинически манифестной ЖКБ и промежуточным риском холедохолитиаза рандомизировали в группы срочной ХЭ с интраоперационной холангиографией или предоперационного ЭУЗИ с последующей ЭРХПГ при необходимости, после которых проводили лапароскопическую ХЭ с интраоперационной холангиографией. У пациентов со срочной ХЭ в качестве первого этапа лечения отмечено уменьшение срока госпитализации и меньшее количество обследований ОЖП; различия в частоте осложнений и качестве жизни между двумя группами отсутствовали [430]. Однако доля пациентов с обнаруженными камнями ОЖП составляла только 20 % в обеих группах, что, возможно, было связано с тем, что критерии включения, на основании которых устанавливали промежуточный риск (активность аминотрансфераз в два раза выше верхней границы нормы в сочетании с хотя бы одним измененным биохимическим показателем функции печени), обладали относительно низкой специфичностью для выявления камней желчных протоков. Кроме того, в настоящее время у многих хирургов недостаточно опыта проведения интраоперационной холангиографии.

Интраоперационная потеря камней желчных путей

Показан ли переход к открытой ХЭ, если камни желчного пузыря выпали в брюшную полость и не были найдены?

Интраоперационная потеря камней желчного пузыря – не повод для перехода к открытой операции (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Клинические
рекомендации

Клинические рекомендации

Примечание: перфорация желчного пузыря с выпадением камней в брюшную полость возможна в 4–19 % случаев лапароскопической ХЭ [431–433]. Если эти камни не будут найдены, у 0–15 % пациентов могут развиться боли, абсцесс в месте установки порта, внутрибрюшной абсцесс, внутренний свищ (например, толстокишечный), наружный свищ (внутрибрюшной абсцесс, спонтанно открывающийся наружу) или раневая полость [431–433]. Поэтому следует стремиться удалить такие камни путем промывания брюшной полости. Тем не менее, если камни не найдены, отсутствует необходимость в переходе к открытой операции только для поиска камней.

Лапароскопическая холецистэктомия в дневном стационаре

Безопасно ли проведение лапароскопической ХЭ в дневном стационаре?

У пациентов без заболеваний других систем и органов лапароскопическая ХЭ с пребыванием в дневном стационаре может быть так же безопасна, как и операция с выпиской на следующий день (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

Примечание: по данным систематического обзора РКИ, при лапароскопической ХЭ оперативное лечение в дневном стационаре практически так же безопасно, как и операция с выпиской на следующий день [434]. Однако отмечено, что операции в дневном стационаре не сопровождались улучшением исходов для пациентов, например сроков возвращения к обычной активности или труду. Однако статистически значимое уменьшение затрат на лечение будет способствовать лучшему использованию ограниченных ресурсов системы здравоохранения.

Выбор времени проведения холецистэктомии

Пациенты с неосложненной желчной коликой

Когда следует проводить лапароскопическую ХЭ больным с неосложненной желчной коликой?

Больным с неосложненной желчной коликой следует проводить ХЭ как можно раньше (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Примечание: главной причиной отсроченного оперативного вмешательства у больных с неосложненной желчной коликой является наличие листа ожидания, то есть медицинских причин для отсрочки операции у больных с неосложненной желчной коликой и отсутствием противопоказаний к анестезии не имеется. С другой стороны, отложенная операция сопровождается риском развития у пациента осложнений ЖКБ. По данным единственного исследования с высоким риском систематической ошибки [274], ранняя лапароскопическая ХЭ (менее чем через

24 ч после диагностики желчной колики) уменьшает частоту осложнений в период ожидания плановой лапароскопической ХЭ (среднее время ожидания составляет 4 месяца), длительность госпитализации и время операции. Таким образом, предпочтительно проводить лапароскопическую ХЭ в ранние сроки.

Больные острым холециститом

Как следует лечить больных острым холециститом?

У больных острым холециститом рекомендовано проведение ранней лапароскопической ХЭ (предпочтительно в течение 72 ч от момента госпитализации) опытным хирургом (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества**).

Примечание: острый холецистит – это самое частое осложнение ЖКБ. По данным систематического обзора РКИ, в которых сравнивали результаты ранней лапароскопической ХЭ (проведена в течение 1 недели с момента развития симптомов) и отсроченной лапароскопической ХЭ (проведена не менее чем через 6 недель после разрешения симптомов), ранняя лапароскопическая ХЭ сопровождалась уменьшением сроков госпитализации примерно на 4 дня [435]. Ранняя лапароскопическая ХЭ не приводит к увеличению частоты серьезных осложнений по сравнению с поздней (соответственно в 6,5 и 5,0 %) [435]. Частота перехода к открытой операции при остром холецистите составляет примерно 20 % в группе раннего и позднего лечения [435] и, следовательно, значительно выше, чем при плановых операциях после неосложненной желчной колики. Операцию следует проводить, как только будут разрешены все анестезиологические или хирургические вопросы, поскольку чем раньше проводится операция, тем ниже частота перехода к открытой операции и продолжительность госпитализации [436]. Возможно консервативное лечение острого холецистита без стандартной ХЭ. Однако если лечение ограничивается консервативными методами, без стандартной ХЭ, более трети пациентов будут иметь осложнения или подвергнутся экстренной госпитализации в связи с желчной коликой. 30 % таких пациентов в конце концов потребуются ХЭ [437, 438]. Если больному не может быть проведено раннее плановое хирургическое вмешательство в течение 1 недели из-за поздней диагностики или по другим медицинским причинам (операция высокого риска) [439], следует воздержаться от ХЭ в течение последующих 6 недель, так как данные РКИ показали, что частота осложнений лапароскопической ХЭ в период между 7-м и 45-м днями примерно в 2–3 раза выше, чем при вмешательстве в раннем периоде или по окончании 6-недельного интервала [440].

У 10–30 % больных острым холециститом развиваются такие тяжелые осложнения, как гангрена желчного пузыря, эмпиема или перфорация [403, 441, 442]. В этих ситуациях полезную информацию может предоставить предоперационная КТ. Менее чем у 1 % пациентов с камнями

желчных путей развиваются свищи между желчных пузырям и желудочно-кишечным трактом. Клинически желчно-кишечный свищ проявляется восходящим холангитом или синдромом потери желчных кислот. Примерно в 60 % случаев холецистодуоденальных свищей симптомы отсутствуют. При миграции крупных камней через свищ возможно развитие желчнокаменной кишечной непроходимости [443]. На наличие свища у пациентов без предшествующих хирургических операций или эндоскопических процедур может указывать аэробилия; этот диагноз можно подтвердить с помощью МРТ, МРХПГ и ЭРХПГ.

Больные с камнями в желчном пузыре и желчных протоках

Когда следует проводить ХЭ больным с камнями желчного пузыря после эндоскопического удаления камней желчных протоков?

У больных с одновременно имеющимися камнями желчного пузыря и желчных протоков следует проводить раннюю лапароскопическую ХЭ в течение 72 ч после предоперационной ЭРХПГ по поводу холедохолитиаза (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

Примечание: в рандомизированном исследовании с целью оценки сроков проведения лапароскопической ХЭ после эндоскопической сфинктеротомии выполнение лапароскопической ХЭ в течение 72 ч после ЭРХПГ сопровождалось значительным уменьшением частоты рецидивов со стороны билиарной системы по сравнению с отсроченной лапароскопической ХЭ (после 6–8 недель); различия в частоте перехода к открытой операции, продолжительности оперативного вмешательства и частоте осложнений отсутствовали [444]. Проведение ЭРХПГ и ХЭ в один день, но в виде разных процедур не рекомендуется, поскольку может затруднить лечение осложнений. Исследования, в которых бы сравнивали временные интервалы 2–4 недели и 6–8 недель, отсутствуют.

Холецистэктомия у пожилых и пациентов с высоким анестезиологическим риском

Следует ли проводить ХЭ пожилым больным и лицам с высоким анестезиологическим риском?

У пожилых больных и лиц с высоким анестезиологическим риском при наличии осложнений ЖКБ (например, острого холецистита, желчнокаменного панкреатита или обструктивной желтухи) следует проводить ХЭ, как только это позволит общее состояние пациентов (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**). Возраст в качестве единственного фактора не должен служить препятствием для проведения операции лапароскопической ХЭ (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: пожилым пациентам с симптоматической ЖКБ следует по возможности проводить ХЭ. Хотя у больных с билиарным панкреатитом можно отложить ХЭ после эндоскопической сфинктеротомии, данные систематического обзора РКИ показали, что отсроченная ХЭ сопровождается увеличением смертности, рецидивами желчной колики, желтухи или холангита. Отмечена также потребность в дополнительных исследованиях [445]. Важно отметить, что в большинстве исследований у пожилых пациентов не участвовали лица, которым операция не могла быть проведена по состоянию здоровья. В исследовании, включавшем только больных с высоким риском (риск определяли по наличию одного или более из следующих критериев: возраст старше 70 лет; высокий индекс сердечного риска – индекс сердечного риска Голдмана >13; хроническая болезнь легких; цирроз печени класса В и С по Чайлду–Пью; неврологический дефицит или заболевания суставов, ограничивающие способности к передвижению; ИМТ >30 кг/м²), обнаружено, что преимущества проведения ХЭ в соответствии со стандартным подходом по сравнению с воздержанием от ХЭ были такими же, как и у больных с низким риском [445].

У больных с тяжелым острым холециститом или сложной анатомией билиарной системы возможно проведение субтотальной ХЭ (лапароскопической или открытой) или чрескожной холецистостомии с последующей ХЭ в более поздние сроки [446, 447]. В частности, чрескожная холецистостомия может использоваться как альтернативный подход к лечению острого холецистита у больных в группе высокого риска [448, 449]. Chang *et al.* [450] удаляли дренажи после 23±16 дней (медиана времени); рецидив холецистита или холангита развился у 12 % больных, однако в других исследованиях сообщали о более высокой частоте рецидивов [451]. Вопрос о том, необходимо ли такое радикальное лечение, как ХЭ больным с острым холециститом в группе высокого риска, остается без ответа в отсутствие данных РКИ. Однако возможность ХЭ все же следует рассматривать, поскольку, несмотря на улучшение состояния больных после чрескожной холецистостомии, в дальнейшем состояние может вновь ухудшиться без радикального хирургического лечения [437].

Эндоскопическое дренирование желчного пузыря можно рассматривать как альтернативный подход к лечению острого холецистита. По данным систематического обзора, при эндоскопическом назобилиарном дренировании или дренировании желчного пузыря с помощью транспиллярного стента частота технического и клинического успеха процедуры и частота нежелательных явлений составляли 81 и 96 %, 75 и 88 % и 3,6 и 6,3 % соответственно [452].

Возрастные ограничения для лапароскопической ХЭ не установлены. В отдельных исследованиях показано, что лапароскопическую ХЭ можно безопасно проводить даже у лиц в возрасте 75–80 лет [453, 454], хотя в других исследованиях отмечено, что частота перехода к открытой ХЭ, частота осложнений и продолжительность госпитализации возрастали у больных в возрасте более 65–70 лет [455, 456].

Клинические рекомендации

И, наконец, в небольшом рандомизированном исследовании у пожилых больных с острым холециститом и высоким риском ХЭ подтверждены преимущества ЭРХПГ со сфинктеротомией в сравнении с консервативной терапией [457].

Повреждения желчных протоков

Диагностика поврежденных желчных протоков

Как диагностируют повреждения желчных протоков после хирургической операции?

В случае подозрения на повреждение желчного протока после хирургической операции необходимо срочное обследование, включающее лабораторные анализы (определение количества лейкоцитов, уровней билирубина и печеночных ферментов) и методы визуализации (УЗИ органов брюшной полости, КТ с контрастным усилением, МРХПГ) с целью обнаружения желчеистечения и/или жидкости в брюшной полости. Во время обследования пациент остается в стационаре под наблюдением **(слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества)**.

Примечание: повреждением желчного протока считают любое повреждение билиарной системы с желчеистечением, с неблагоприятным воздействием на пациента. Факторами риска являются фиксированные камни пузырного протока, синдром Мирizzi, фиксированный в кармане Хартманна камень, воспалительные изменения или анатомические аномалии внутривенных протоков [458]. Повреждение желчного протока – это осложнение с возможными тяжелыми последствиями для больных, сопровождаемое статистически значимым увеличением 1- и 2-годовой смертности по сравнению с больными без повреждения протоков [429, 459]. Для диагностики и оценки характера повреждения желчных протоков возможно использование МРХПГ, КТ с контрастным усилением, ЭРХПГ и/или чрескожной чреспеченочной холангиографии [460–464]. Если в лечебных учреждениях с небольшим опытом ведения больных с повреждениями желчных протоков имеется возможность проведения МРХПГ, то это метод выбора для диагностики повреждений. МРХПГ с диатрием гадоксетатом позволяет обнаружить желчеистечение с чувствительностью 76–100 % и специфичностью до 100 % [465–468] и может быть использована в качестве неинвазивного теста для выявления желчеистечения. Последующая ЭРХПГ позволяет установить характер повреждения желчного протока не менее чем в 90 % случаев [469, 470].

Только примерно 40 % повреждений распознают при первичной ХЭ. Интраоперационная холангиография обеспечивает раннее выявление повреждений желчных протоков у 70 % больных [469, 470]. После внедрения в практику лапароскопической ХЭ в литературе отмечается увеличение количества повреждений желчных протоков по сравнению с эпохой открытой ХЭ [471]. При анализе данных более 50 000 больных без специального отбора из

Шведского реестра оперативного лечения камней желчных путей и ЭРХПГ (Registry for Gallstone Surgery and ERCP, GallRiks) повреждение желчного протока было отмечено у 1,5 % пациентов, которым ХЭ проводилась с 2005 по 2010 г.; однако только в пятой части этих повреждений (0,3 %) произошло частичное или полное пересечение желчного протока [429]. Сообщалось, что частота повреждения желчных протоков при лапароскопической ХЭ колебалась в пределах 0,04–1,5 % [362, 472–481]. Частота при открытой ХЭ составляла 0–0,5 % [459, 473, 480, 482, 483]. Однако в систематическом обзоре РКИ, в которых сравнивали результаты лапароскопической и открытой ХЭ, не показаны статистически значимых различий в частоте повреждения желчных протоков между этими двумя группами больных (0,2 % в каждой группе) [480]. Истинная частота повреждения желчных протоков неизвестна, вероятно, вследствие систематической ошибки, связанной с гиподиагностикой [480]. На эту частоту могут влиять такие факторы, как эффект накопленного опыта, неадекватный подход к мерам безопасности и анатомические особенности [458, 475, 477, 478, 481, 484].

В настоящее время не имеется достоверных данных о частоте повреждения желчных протоков при использовании новых лапароскопических методов (лапароскопия с единственным портом, мини-лапароскопия, эндоскопическая хирургия через естественные отверстия Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery, NOTES) по сравнению с традиционной лапароскопической ХЭ.

Лечение повреждений желчных протоков

Какое лечение рекомендовано в случае интраоперационного выявления повреждения желчных протоков?

При наличии достаточного опыта возможно первичное оперативное восстановление выявленного во время операции повреждения желчного протока типа А, В или С (см. табл.). При повреждении типа D необходима интраоперационная консультация специализированного центра; рекомендовано только установить подпеченочный дренаж и перевести пациента в специализированный центр. Показана поздняя реконструктивная операция (после 6–8 недель), часто вместе с гепатикоеюностомией **(слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества)**.

Какое лечение рекомендовано в случае послеоперационного выявления повреждения желчных протоков?

Лечение повреждений желчных протоков типа А, В или С следует проводить эндоскопическим методом; при повреждении типа D рекомендовано позднее хирургическое лечение **(слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества)**.

Примечание: для выбора лечения особое значение имеют точная диагностика и определение типа повреждения.

Сравнение данных затрудняется тем, что в литературе применяются разные системы классификации поврежденный желчных протоков [458, 484–488]. Часто используется Амстердамская классификация [486] (см. табл.), поскольку эта схематическая классификация напрямую связана с лечением. После определения типа повреждения следует направить больного в специализированный многопрофильный центр к опытным специалистам.

В случае интраоперационно обнаруженного повреждения желчного протока возможно закрытие повреждения типа А или, при наличии опыта, первичное восстановление повреждений типа В, С или D. В противном случае необходимо установить подпеченочный дренаж и направить пациента в специализированный центр.

После операции больных с установленными повреждениями желчных протоков направляют в специализированные центры. Первичное лечение включает лечение сепсиса и установку подпеченочного дренажа. Не рекомендовано раннее проведение (диагностической) лапароскопии или лапаротомии. Лечение повреждений желчных протоков типа А, В или С следует проводить эндоскопическим методом с помощью транспапиллярного стентирования и дилатации (тип С). При повреждении типа D рекомендована реконструктивная операция через 6–8 недель после повреждения.

С другой стороны, данные о сроках хирургического восстановления поврежденных желчных протоков противоречивы. Возможно первичное восстановление протоков во время ХЭ, раннее восстановление (примерно в первые 6 недель после ХЭ) и отсроченное восстановление (после 6 недель). В ходе одного ретроспективного исследования во Франции отмечено, что смертность, частота осложнений и хирургических неудач, потребовавших вмешательства (преимущественно дальнейших хирургических операций), были выше в группе первичного восстановления протоков (соответственно 3, 39 и 64 %), чем в группе раннего (в первые 6 недель) (соответственно 2, 29 и 43 %) или отсроченного восстановления (после 6 недель) (соответственно 1, 14 и 8 %) [489]. Следует отметить, что в этом исследовании 40 % больных в группе первичного восстановления, 50 % больных в группе раннего восстановления и 100 % в группе отсроченного восстановления были направлены в специализированные центры, что, вероятно, сыграло свою роль в получении значимых различий между группами. Прямое восстановление (реконструкция холедоха) – обычный метод при первичном и раннем восстановлении; гепатикоюностомия по Ру служит обычным методом хирургическо-

го лечения при отсроченном восстановлении [489]. Еще в одном обсервационном исследовании рентабельности по данным анализа серии случаев был сделан вывод, что раннее восстановление желчного протока хирургом соответствующей специализации рентабельнее, чем отсроченная реконструктивная операция на желчном протоке, а первичная восстановительная операция, проведенная хирургом широкого профиля, наименее рентабельна [490].

При оценке отдаленных результатов наложение гепатикоюнальных анастомозов было успешным в 70 % случаев [491, 492]. При ранней восстановительной операции независимым фактором риска неудовлетворительного результата являются местная инфекция или сепсис [493]. Через 1 год смертность больных с поврежденным желчным протоком во время ХЭ была выше, чем у больных, перенесших ХЭ без повреждения желчного протока (4 % по сравнению с 1 %); общее ОШ составило 1,92 (95 %-ный ДИ 1,24–2,97) [429].

Данные о качестве жизни, связанном со здоровьем, после восстановления желчного протока варьировали в различных исследованиях: в некоторых отмечено, что после реконструктивной операции качество жизни пациентов было аналогичным качеству жизни больных без повреждений желчных протоков; в других сообщалось об ухудшении качества жизни через несколько лет после восстановительной операции по сравнению с лицами без повреждения протока [494].

Сохранение симптомов со стороны желчных путей после холецистэктомии

Какова тактика лечения при сохранении симптомов со стороны желчных путей после ХЭ?

У пациентов с сохраняющимися симптомами со стороны желчных путей после ХЭ следует рассмотреть возможность проведения ЭУЗИ или МРХПГ с диагностической целью (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Не рекомендуется проведение эндоскопической сфинктеротомии у пациентов с болями в животе после ХЭ в отсутствие значительных отклонений от нормы при визуализирующих исследованиях или в лабораторных анализах (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

Примечание: у некоторых больных возможно сохранение или возобновление симптомов после ХЭ. Действительно, у 10–40 % больных сохраняются жалобы после ХЭ, иногда возникающие после короткого бессимптомного периода [495, 496]. Вместо старого термина «постхолецистэктомический синдром» в настоящее время указывают более точные причины жалоб. Важно исключить наличие камней желчных протоков. В подгруппе больных с редким синдромом ХНУФ, обусловленным мутациями гена *ABCB4*, после ХЭ симптомы возобновляются из-за внутриспеченочного сладжа и микролитов или рецидивирующих камней желчных протоков (см. раздел «Профилактика рецидивов камней желчных протоков») [216].

Таблица. Классификация повреждений желчных протоков

A	Кистовидный проток или аномальное желчеистечение из желчного протока
B	Желчеистечение из ОЖП, без стриктуры или со стриктурой
C	Стриктура ОЖП без желчеистечения
D	Полное пересечение ОЖП без дефекта ткани или с дефектом ткани

ОЖП – общий желчный проток.

Клинические рекомендации

В одном РКИ [497] первичное обследование прошли 118 больных с болями после ХЭ. У 12 пациентов при микроскопии были обнаружены кристаллы в дуоденальной желчи. После применения УДХК в течение нескольких месяцев характерные для заболеваний билиарной системы боли в животе значительно уменьшились или прошли. Данные этого исследования подтвердили, что причиной болей после ХЭ может быть микролитиаз. Для подтверждения микролитиаза можно использовать микроскопию дуоденальной или печеночной желчи, полученной при ЭРХПГ [498].

Учитывая относительную неспецифичность симптомов ЖКБ, более вероятной причиной жалоб представляются другие фоновые заболевания, например функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, (дуодено)-гастроэзофагеальный рефлюкс и (редко) дисфункция сфинктера Одди [496]. Как было показано в крупном РКИ у больных с болями в животе после ХЭ с помощью ЭРХПГ с манометрией, сфинктеротомия по сравнению с имитацией операции не уменьшала частоту нетрудоспособности, связанной с болями [499]. Эти данные указывают на нецелесообразность проведения эндоскопической сфинктеротомии у таких больных.

Диагностика камней желчных протоков

Анамнез и физикальное исследование

В каких случаях можно предположить наличие камней ОЖП?

Наличие камней ОЖП следует предположить у больных с желтухой, острым холангитом или острым панкреатитом (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества**).

Примечание: камни ОЖП встречаются у 3–16 % (в зависимости от возраста) пациентов с камнями в желчном пузыре [500–507]. Эти камни попадают в проток из желчного пузыря (вторичные камни) или, реже, образуются *de novo* в желчном протоке, например в случае расширения ОЖП при стазе (первичные камни). В отличие от камней желчного пузыря камни ОЖП не сопровождаются симптомами только в 5–12 % случаев [508]. Естественное течение заболевания при бессимптомных камнях ОЖП недостаточно изучено, но, вероятно, оно более доброкачественное, чем при камнях ОЖП с клиническими проявлениями. В небольшой серии наблюдений камни ОЖП не сопровождалась симптоматикой на протяжении 5-летнего периода наблюдения [509].

Обычными проявлениями камней ОЖП являются острая желчная колика, обусловленная его растяжением вследствие частичной или полной обструкции. Боль локализуется в правом верхнем квадранте живота или эпигастрии, продолжается более 30 мин (до нескольких часов) и не зависит от положения тела. Эту боль сложно отличить от боли при камнях желчного пузыря. Спонтанная

миграция камней при их небольшом размере в двенадцатиперстную кишку [510] или обратное движение в расширенный проток может сопровождаться уменьшением болей. Особенно маленькие камни, обтурируя сфинктер Одди, могут обусловить дистальную обструкцию и стать причиной острого панкреатита. Крупные камни чаще вызывают проксимальную обструкцию. Обструкция желчного протока часто приводит к таким осложнениям, как желтуха и холангит.

Лабораторная диагностика и методы визуализации

Следует ли использовать лабораторные анализы в диагностике камней ОЖП?

При подозрении на камни ОЖП обследование больных обычно включает определение биохимических показателей функции печени (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Примечание: у больных с камнями ОЖП и клиническими проявлениями часто отмечаются изменения биохимических показателей функции печени. В начале обследования при подозрении на камни ОЖП определяют концентрацию билирубина в сыворотке крови и активность АЛТ, АСТ, γ -ГТ и ЩФ [511, 512]. В частности, в первые 72 ч обструкции желчных путей отмечается выраженное увеличение активности аминотрансфераз сыворотки крови с более поздним постепенным увеличением уровней ЩФ и билирубина при сохранении обструкции [513]. При нормальных показателях биохимического анализа в первые 24 ч после начала болей и отсутствии расширения ОЖП при УЗИ вероятность камня очень низкая [355, 357]. Напротив, диагностическая ценность положительного результата при отклонении от нормы уровней билирубина, ЩФ или γ -ГТ составляет только 25–50 % [357, 512, 514, 515]. Эти биохимические показатели холестаза неуклонно увеличиваются по мере увеличения продолжительности и тяжести обструкции желчных путей. Так, например, в одном исследовании концентрация билирубина в сыворотке, равная 1,7 мг/дл (29 мкмоль/л), указывала на камни ОЖП со специфичностью 60 %, а при выборе в качестве порогового значения 4 мг/дл (68 мкмоль/л) специфичность возрастала до 75 %; однако такая выраженная гипербилирубинемия отмечается только у трети больных с холедохолитиазом [512, 514].

Какие методы визуализации следует использовать для диагностики камней ОЖП?

При подозрении на камни ОЖП первым методом визуализации является УЗИ органов брюшной полости (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**). Камни в желчном пузыре, расширение ОЖП, острый холангит и гипербилирубинемия с высокой вероятностью указывают на наличие камней ОЖП (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества**).

Какие методы визуализации следует использовать для диагностики камней ОЖП? (продолжение)

Больным с промежуточной вероятностью камней ОЖП показано ЭУЗИ или МРХПГ (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

Примечание: УЗИ органов брюшной полости позволяет с высокой чувствительностью выявить расширение ОЖП, которое служит опосредованным симптомом камней в нем. В действительности возможна и прямая визуализация камней в расширенном ОЖП. Чувствительность ультразвукового метода при выявлении камней ОЖП существенно ниже, чем при диагностике камней желчного пузыря [516, 517], но у опытных исследователей может достигать 80 % [518]. Ультразвуковые признаки камня желчного протока, расширение ОЖП, признаки острого холангита и желтуха – наиболее убедительные признаки камней ОЖП [516]. При наличии подозрений на камни ОЖП отрицательные результаты УЗИ не исключают этот диагноз. Тем не менее если биохимические показатели функции печени также в норме, вероятность камней ОЖП очень низка.

У больных с промежуточной вероятностью камней ОЖП и неубедительными данными УЗИ органов брюшной полости альтернативой может служить ЭУЗИ. МРХПГ и ЭУЗИ позволяют выявить камни ОЖП >5 мм с одинаковой точностью, при этом ЭУЗИ рентабельнее МРХПГ [519–527]. По данным недавнего систематического обзора [528], чувствительность ЭУЗИ составляет 95 %, специфичность – 97 %, а для МРХПГ 93 и 96 % соответственно.

КТ – высокочувствительный метод для выявления дилатации ОЖП [529, 530], позволяющий оценить и другие причины болей в животе и осложнения ЖКБ, но сопровождается значительной дозой облучения. ЭРХПГ имеет очень высокую чувствительность при обнаружении камней ОЖП [520, 530, 531], но связана с рентгеновским облучением и рекомендуется в качестве первого этапа диагностики только у больных с высокой вероятностью камней ОЖП и предполагаемой потребностью в последующем эндоскопическом лечении.

Диагностика острого холангита

Как диагностируют острый холангит?

У больных с лихорадкой, ознобом в анамнезе, болями в животе и/или желтухой в качестве начального обследования рекомендовано определение количества лейкоцитов, уровня С-реактивного белка и биохимических показателей функции печени, а также УЗИ органов брюшной полости (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

Примечание: диагноз острого холангита может быть установлен на основании триады Шарко: спонтанных болей и болезненности при пальпации в правом верхнем квадранте живота, высокой лихорадки с резкими подъемами

и снижениями температуры, часто с ознобом, и желтухи. Триада Шарко высокоспецифична, но низкочувствительна [532]. У некоторых больных единственным симптомом является боль, которая может отсутствовать, особенно у пожилых. Желтуха отмечается у 60–70 %, а лихорадка – у 90 % пациентов с острым холангитом [532–536].

К биохимическим проявлениям острого холангита относятся лейкоцитоз со сдвигом формулы влево и повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Часто в первые часы после приступа болей повышаются активность аминотрансфераз и уровни показателей холестаза. При УЗИ органов брюшной полости часто обнаруживают дилатацию ОЖП, хотя чувствительность метода при выявлении камней ОЖП значительно ниже; исследование дистальных желчных протоков особенно затруднено при остром воспалении. В настоящее время имеется достаточно доказательств превосходства ЭУЗИ в сравнении с МРХПГ [522, 524] и КТ [524] для выявления камней ОЖП у больных с обструктивной желтухой.

Диагностика острого билиарного панкреатита

Как диагностируют острый билиарный панкреатит?

Диагноз острого билиарного панкреатита устанавливают на основании наличия болей в верхней части живота и изменений биохимических показателей функции поджелудочной железы и печени у больных с камнями желчного пузыря и/или ОЖП (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

У больных с острым билиарным панкреатитом и подозрением на камни желчных протоков исключение камней желчных протоков с помощью ЭУЗИ или МРХПГ позволяет избежать рисков, связанных с ЭРХПГ (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Примечание: у 4–8 % пациентов с камнями желчного пузыря камни мигрируют в ОЖП и вызывают развитие острого панкреатита при пассаже в двенадцатиперстную кишку или обтурацию сфинктера Одди [537, 538]. Подробное обсуждение острого панкреатита не входит в задачи данного руководства; за дальнейшей информацией следует обращаться к рекомендациям по острому панкреатиту Международной панкреатологической ассоциации (International Association of Pancreatology) [539].

Миграции камней желчных путей, даже малого размера, часто предшествует период обструкции желчных путей [540]. Боль, указывающая на обструкцию, отсутствует в 50 % случаев [228, 229]. В биохимическом анализе отмечаются гиперлипаземия или гиперамилаземия (>3 верхних границ нормы), повышение активности аминотрансфераз и показателей холестаза, лейкоцитоз и увеличение концентрации СРБ. У лиц, не злоупотребляющих алкоголем и ранее не имевших отклонений в показателях функции печени, активность АЛТ >150 Ед/мл указывает на билиарную природу панкреатита с диагностической ценностью полученного результата более 85 % [541–544].

Клинические рекомендации

У больных с идиопатическим острым панкреатитом возможно выявление кристаллов желчи при микроскопии дуоденальной или печеночной желчи, полученной при ЭРХПГ; такие кристаллы указывают на билиарную причину панкреатита [241, 242, 498, 545].

Как правило, в качестве метода первичной диагностики используют УЗИ. У больных с панкреатитом или обструктивной желтухой обычно отмечается большее количество и меньшие размеры камней, чем у пациентов с острым холециститом или неосложненной ЖКБ [240]. При УЗИ часто можно увидеть дилатацию ОЖП, однако камни желчных путей при остром панкреатите обнаруживаются с меньшей точностью. В ситуации, когда билиарная этиология панкреатита неочевидна или если может потребоваться проведение ЭРХПГ, также возможно проведение ЭУЗИ или МРХПГ [356].

У больных с билиарным панкреатитом МРХПГ позволяет обнаруживать камни желчных протоков с достаточной точностью [546, 547], однако мелкие камни могут оставаться незамеченными. ЭУЗИ превосходит все остальные методы по способности выявлять камни размером <5 мм, часто способствующие развитию острого панкреатита. Чувствительность метода достигает 100 %, а специфичность 95 %, что позволяет получить 97-процентную точность диагностики камней ОЖП [548]. У больных с заболеванием легкой степени тяжести и планируемой в дальнейшем лапароскопической ХЭ не показано проведение ЭРХПГ и сфинктеротомии, за исключением больных с камнями желчных протоков, наличие которых сначала необходимо подтвердить с помощью МРХПГ или ЭУЗИ [521].

Эндоскопическое и хирургическое лечение при камнях желчных протоков

Лечение при неосложненных камнях желчных протоков

Какое лечение рекомендовано больным с камнями желчных протоков?

При камнях желчных протоков рекомендованы эндоскопическая сфинктеротомия и удаление камней (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**). В качестве альтернативы возможны интраоперационная ЭРХПГ или лапароскопическая ревизия желчного протока в комбинации с ХЭ при условии достаточного опыта хирурга (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

При неудаче стандартного подхода к удалению камней возможно проведение экстракорпоральной ударно-волновой, электрогидравлической или лазерной литотрипсии (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**). У больных с измененной анатомией (например, при анатомозе по Ру, после бариатрических операций) следует рассмотреть возможность чрескожного или эндоскопического (с применением баллонной эндоскопии) удаления камней желчных протоков (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**). При неудаче эндоскопического лечения следует проводить ХЭ в комбинации с ревизией желчных протоков или интраоперационной ЭРХПГ (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Примечание: холедохолитиаз относительно часто обнаруживают у больных с клинически манифестными камнями желчного пузыря (распространенность 3–16 % всех случаев). Хотя зачастую камни спонтанно отходят в тонкий кишечник, это состояние сопряжено со значительным риском желчной колики и таких осложнений, как желтуха, холангит и панкреатит. Поэтому, по общему мнению, холедохолитиаз с клиническими проявлениями требует лечения. Естественное течение заболевания при бессимптомном холедохолитиазе, вероятно, более доброкачественное. Тем не менее показано, что в процессе наблюдения более чем у 25 % пациентов развиваются (часто тяжелые) осложнения [509, 504, 549]. Выбор метода лечения зависит от времени постановки диагноза (до, во время или после ХЭ) и компетентности хирургов в конкретном центре [550, 551]. В последние десятилетия расширилось применение эндоскопических методов лечения (сфинктеротомия и удаление камней) при камнях желчных протоков. Тем не менее ЭРХПГ сопровождается риском осложнений (особенно панкреатита), и в последние годы не утихают споры об опыте и объеме работы эндоскопистов. Улучшение результатов лечения показано при проведении эндоскопистом в год не менее 100 процедур; при этом риск осложнений не зависит от возраста больного [552].

Для облегчения удаления крупных камней можно использовать эндоскопическую баллонную дилатацию дуоденального сосочка баллоном большого диаметра (12–20 мм) [553, 554]. В мета-анализе, включавшем 6 РКИ и 835 пациентов [555], при таком подходе показано уменьшение общей частоты осложнений и риска перфорации; различия в частоте развития после ЭРХПГ панкреатита, инфекции или кровотечения отсутствовали.

В настоящее время предоперационная ЭРХПГ и лапароскопическая ХЭ являются методами выбора в лечении больных с камнями в желчной пузыре и ОЖП. Однако есть данные, что интраоперационная ЭРХПГ позволяет снизить частоту связанного с ней панкреатита, продолжительность госпитализации и более рентабельна по сравнению с отдельным проведением этих процедур [549, 556–558]. По результатам недавнего мета-анализа, в случае неудачи эндоскопического лечения существует возможность выбора между лапароскопической или открытой ХЭ в сочетании с чреспузырным удалением камней, ревизией ОЖП или интраоперационной ЭРХПГ; частота удаления камней, осложнений и смертность при этих подходах были сопоставимы с таковыми для первичного эндоскопического подхода [559, 560]. У больных группы высокого риска (см. рекомендацию «Следует ли при хирургической ревизии желчного протока предпочесть первичное закрытие установки Т-образного дренажа?») самым безопасным является установка Т-образного дренажа [561, 562].

За последние десятилетия резко уменьшилось число хирургов с опытом открытой ревизии ОЖП, а число хирургов с опытом его лапароскопической ревизии невелико. Поэтому в настоящее время в большинстве стран предпочитают эндоскопическое удаление камней. Мнения об оптимальных сроках проведения сфинктеротомии противоречивы.

В двух исследованиях (одно из них у больных с панкреатитом, обусловленным камнями желчных путей) показано, что по сравнению с начальной эндоскопической оценкой ОЖП и последующей ХЭ проведение на первом этапе ХЭ (и ЭРХПГ после операции) сопровождается уменьшением числа эндоскопических процедур и продолжительности госпитализации без увеличения количества осложнений [430, 563].

Какой оптимальный подход к лечению следует выбрать в случае обнаружения камней желчных протоков во время или после операции?

В случае интраоперационного обнаружения камней желчных протоков возможные варианты лечения включают ревизию желчных протоков, чреспузырное удаление камней или эндоскопическое их выведение (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**). При выявлении камней желчных протоков после операции рекомендована эндоскопическая сфинктеротомия с удалением камней (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Примечание: в случае обнаружения камней во время операции при наличии соответствующего опыта у хирурга возможна попытка чреспузырного удаления камней. Частота успеха этого безопасного метода составляет около 75 %. При лапароскопическом удалении камней отмечаются высокая успешность, но относительно высокая частота осложнений; этот метод следует использовать только в специализированных центрах [564–566]. При выявлении камней желчных протоков после операции обычно проводят эндоскопическую сфинктеротомию и удаление камней.

Следует ли при хирургической ревизии желчного протока предпочесть первичное закрытие установке Т-образного дренажа?

При хирургической ревизии желчного протока у больных группы низкого риска первичное закрытие может быть предпочтительнее, чем установка Т-образного дренажа (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Примечание: результаты систематических обзоров и мета-анализов РКИ, в которых сравнивали первичное закрытие и установку Т-образного дренажа, показали, что у больных в группе низкого риска после открытой или лапароскопической ревизии ОЖП Т-образный дренаж увеличивает время операции и госпитализации по сравнению с первичным закрытием [561, 567]. У больных группы высокого риска, в том числе у пациентов с рецидивами камней желчных протоков, острым холангитом или множественными камнями желчных протоков и неудачным проведением ЭРХПГ установка Т-образного дренажа или другие процедуры, например холедоходуоденостомия, безопасны [561, 562].

Когда следует проводить ХЭ у больных с камнями желчного пузыря после эндоскопического удаления камней желчных протоков?

У пациентов с камнями в желчном пузыре и в желчных протоках раннюю лапароскопическую ХЭ следует проводить в течение 72 ч после предоперационной ЭРХПГ по поводу холедохолиаза (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

Примечание: см. раздел «Больные с камнями в желчном пузыре и желчных протоках».

Лечение острого холангита

Как следует лечить больных острым холангитом?

Лечение холангита включает немедленное назначение антибиотиков широкого спектра и проведение билиарной декомпрессии (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

Определение сроков билиарной декомпрессии зависит от тяжести холангита и эффектов медикаментозного лечения, включающего антибиотики; предпочтительно проведение декомпрессии в течение 24 ч; у больных с тяжелым холангитом в отсутствие ответа на инфузионную терапию и внутривенное введение антибиотиков следует рассматривать возможность проведения экстренной декомпрессии (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Предпочтительным методом билиарной декомпрессии является эндоскопическая процедура со сфинктеротомией. В случае противопоказаний к сфинктеротомии следует стентировать желчный проток с последующим удалением камня (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

В случае неудачи эндоскопической декомпрессии или наличия противопоказаний к эндоскопическому вмешательству процедурой выбора является чрескожное дренирование желчного протока (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Примечание: холангит – это серьезное осложнение ЖКБ, характеризующееся значительной тяжестью течения и высокой смертностью [568]. Лечение первой линии должно включать общие поддерживающие мероприятия, в том числе адекватную внутривенную гидратацию и введение антибиотиков; при сепсисе эти мероприятия необходимо проводить в первые часы после госпитализации [569]. Учитывая полимикробный состав инфицированной желчи, необходимо применять антибиотики широкого спектра. Выбор спектра действия антибиотика зависит от тяжести холангита и региональных особенностей антибиотикорезистентности. В посевах желчи больных с острым

Клинические рекомендации

холангитом обычно определяют рост кишечных грамотрицательных бактерий, особенно *E. coli* и *Klebsiella species*. Однако за последние десятилетия вследствие возросшей частоты инструментальных вмешательств на желчных протоках и широкого использования антибиотиков населением произошли изменения микробиологического профиля пациентов. Часто в посевах желчи обнаруживают полимикробный рост. Обычно определяют анаэробные бактерии не в виде изолированной культуры из желчи, а в комплексе с аэробными бактериями; анаэробы часто обнаруживают после предшествующих инструментальных вмешательств на желчных путях и при большей тяжести состояния. В результатах одновременных посевов желчи и крови показаны выраженные различия [570]. Положительные результаты посевов желчи обнаруживали в 80–100 %, а посевов крови – в 20–60 % случаев холангита. В посевах крови нечасто выявляли *Streptococcus* и *Enterococcus species* и редко – анаэробные бактерии. Одной из основных целей назначения антибиотиков является борьба с бактериемией и сепсисом. Большинство антибиотиков (кроме фторхинолонов) не выделяется или хуже выделяется в желчь при обструкции желчных путей. До получения результатов посева желчи и крови следует рассматривать возможность назначения эмпирической антимикробной терапии, спектр которой включает аэробные грамотрицательные и анаэробные бактерии. Длительность антибиотикотерапии зависит от тяжести клинического состояния при поступлении, наличия или отсутствия роста в посевах крови и степени улучшения после билиарного дренирования.

Большинство больных холангитом удовлетворительно отвечают на начальное консервативное лечение антибиотиками широкого спектра. Хотя у этих пациентов возможно проведение плановой декомпрессии желчных путей и удаление камней, разумно у всех больных холангитом проводить декомпрессию желчных путей в самые ранние сроки, желательно в течение 24 ч, так как примерно у 20 % пациентов холангит прогрессирует с выраженным ухудшением [571]. Возможность проведения экстренной декомпрессии следует рассматривать у больных тяжелым холангитом при отсутствии ответа на инфузионную терапию и внутривенное введение антибиотиков. Единые критерии для определения тяжести холангита представлены в литературе [572].

Декомпрессия желчных путей возможна с помощью ЭРХПГ, чрескожного дренирования или хирургической операции. В ретроспективных и проспективных рандомизированных исследованиях результаты эндоскопического лечения превосходили результаты оперативного вмешательства [269, 573]. Кроме того, в нерандомизированном исследовании чрескожного чреспеченочного дренирования желчных путей по сравнению с ЭРХПГ у пожилых больных холангитом показаны статистически значимо более низкая смертность и частота осложнений при эндоскопическом дренировании [574]. Поэтому в настоящее время ЭРХПГ считается методом выбора при лечении острого холангита, обусловленного камнями желчных путей. В случае невозможности или неудачи ЭРХПГ, проведенной квалифицированными специалистами, возможно осуществле-

ние чрескожного чреспеченочного дренирования; оперативного лечения следует избегать. Чтобы избежать повышения давления в желчном протоке и бактериемии, целесообразно после канюлирования желчного протока аспирировать желчь и только потом вводить контрастное вещество. Аспирированную желчь отправляют на посев. У больных в стабильном состоянии возможно проведение сфинктеротомии с удалением камня уже на начальном этапе лечения. Даже если камни желчных протоков не были обнаружены, сфинктеротомия во время эндоскопической декомпрессии приводит к более быстрому выздоровлению и уменьшению длительности госпитализации [575]. В случае выраженных нарушений свертывания, наличия крупных и многочисленных камней или при нестабильном состоянии больного на начальном этапе лечения предпочтительно установить назобилиарный зонд. В таких ситуациях назобилиарный дренаж и эндопротезы одинаково эффективны [576]. Тем не менее следует предпочесть эндопротезы, поскольку они причиняют меньше неудобств пациентам и реже смещаются [576, 577]. По завершении острого эпизода возможно окончательное удаление камней в качестве следующего этапа лечения.

Лечение острого билиарного панкреатита

Каким пациентам с острым билиарным панкреатитом следует проводить ЭРХПГ?

При билиарном панкреатите с подозрением на сопутствующий острый холангит необходимо начать антибиотикотерапию и провести ЭРХПГ со сфинктеротомией и экстракцией камня; сроки процедуры зависят от тяжести холангита, но предпочтительно в течение 24 ч (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества**).

Вероятно, ЭРХПГ показана больным билиарным панкреатитом при обструкции желчного протока (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Вероятно, ранняя ЭРХПГ не показана больным с прогнозируемым тяжелым билиарным панкреатитом в отсутствие холангита или обструкции желчного протока (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Ранняя ЭРХПГ не показана больным с прогнозируемым легким билиарным панкреатитом в отсутствие холангита или обструкции желчного протока (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества**).

При подозрении на билиарный панкреатит без холангита ЭУЗИ или МРХПГ может позволить избежать ЭРХПГ и связанных с ней рисков при отсутствии камней (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Примечание: подробное обсуждение острого панкреатита не входит в задачи данного руководства, однако

в нем затронуты некоторые вопросы эндоскопического лечения. За дальнейшей информацией следует обращаться к рекомендациям по острому панкреатиту от 2013 г. Международной панкреатологической ассоциации [539]. Рекомендации данного руководства соответствуют рекомендациям руководства Международной панкреатологической ассоциации (International Association of Pancreatology, IAP)/Американской ассоциации специалистов по заболеваниям поджелудочной железы (American Pancreatic Association, APA).

При подозрении на сопутствующий холангит рекомендуется эндоскопическое вмешательство, желательное в первые 24 ч [538, 578–580]. В случае тяжелого холангита и в отсутствие ответа на инфузионную терапию и внутривенное введение антибиотиков следует рассмотреть возможность экстренной ЭРХПГ. Данные о значении ЭРХПГ для профилактики тяжелого панкреатита при холестазае/холангите противоречивы. В мета-анализе семи РКИ, включавших 757 больных, не получено доказательств пользы ЭРХПГ у больных с билиарным панкреатитом без холангита или обструкции желчных путей вне зависимости от прогнозируемой тяжести панкреатита [581]. В мета-анализе вошло слишком мало больных, у которых ожидалось развитие тяжелого панкреатита, что не позволило сделать однозначные выводы, однако подтверждена важная роль применения ЭРХПГ у пациентов с обструкцией желчных путей без холангита. Следует понимать, что на ранних стадиях развития билиарного панкреатита данные анализа биохимических показателей функции печени, УЗИ органов брюшной полости или КТ крайне ненадежны для выявления камней желчных протоков. Причина в том, что обструкция желчных путей может развиваться не только при камнях желчных протоков, но и вследствие отека перипанкреатических тканей [356]. Однако динамика лабораторных показателей в течение первых 48 ч после поступления в определенной степени позволяет прогнозировать клиническое течение и персистенцию камней желчных протоков, связанную с тяжестью острого панкреатита и ухудшением исхода заболевания [582, 583]. Следует отметить, что МРХПГ или ЭУЗИ могут предотвратить проведение части (отрицательных) процедур ЭРХПГ, которые могли быть запланированы в связи с подозрением на обструкцию желчного протока в отсутствие холангита. Хотя МРХПГ – неинвазивный метод, результаты которого меньше, чем при ЭУЗИ, зависят от опыта исследователя, она уступает ЭУЗИ в чувствительности при выявлении мелких (<5 мм) камней ОЖП [519, 522– 524, 531, 547, 584–614]. А такие мелкие камни часто обнаруживаются у больных билиарным панкреатитом [241, 615].

Оптимальные сроки проведения ЭУЗИ, МРХПГ и ЭРХПГ у больных билиарным панкреатитом с обструкцией желчных путей при отсутствии холангита не установлены (Руководство IAP по диагностике и лечению панкреатита от 2013 г.). В апостериорном мета-анализе [581] не выявлено существенного влияния сроков проведения ЭРХПГ на смертность. ЭРХПГ не является необходимой при легком билиарном панкреатите при отсутствии холангита или обструкции желчных путей [538, 578, 581, 616, 617].

Обязательная предоперационная ЭРХПГ перед ХЭ не требуется, так как мелкие камни желчных протоков обычно отходят спонтанно, и лабораторные показатели нормализуются [618, 619].

Какие сроки оптимальны для проведения ХЭ после острого билиарного панкреатита?

У больных, госпитализированных с острым билиарным панкреатитом легкой степени тяжести, предпочтительно проведение ХЭ в рамках этой же госпитализации (**сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества**).

Примечание: с целью профилактики осложнений, связанных с рецидивом камней желчных путей у больных с легким острым билиарным панкреатитом, раннюю лапароскопическую ХЭ следует предпочесть плановой [620, 621]. Хотя лапароскопическую ХЭ обычно проводят после разрешения симптомов острого заболевания и приближения активности сывороточной амилазы к нормальным значениям, данные недавних РКИ подтвердили, что ее проведение в рамках госпитализации по поводу острого панкреатита сопровождается не только уменьшением длительности госпитализации [622], но и снижением частоты осложнений, связанных с рецидивом камней желчных путей (рецидив панкреатита, холецистит, холедохолитиаз с потребностью в ЭРХПГ, желчная колика), с 17 до 5 % [621]. При проведении операции очень рано существуют опасения, связанные с риском развития прогнозируемого тяжелого панкреатита [623]. Период ожидания до 72 ч позволяет подтвердить легкое течение панкреатита, провести любые дополнительные диагностические и лечебные мероприятия, например МРХПГ, ЭУЗИ или ЭРХПГ по показаниям [624], и избежать опасений, связанных с риском прогнозируемого тяжелого панкреатита.

Существуют выраженные разногласия в отношении оптимальных сроков проведения ХЭ у больных тяжелым билиарным панкреатитом, четкие рекомендации по этому вопросу отсутствуют, поскольку соответствующие РКИ не проводились [624]. По данным обсервационных исследований, раннее проведение открытой ХЭ (в течение 6 недель с момента госпитализации по поводу панкреатита) опровергалось увеличением частоты осложнений (включая повышенный риск инфицирования перипанкреатических скоплений) и продолжительности госпитализации [625, 626]. Отсроченная лапароскопическая ХЭ может сопровождаться снижением частоты перехода к открытой ХЭ, так как за период ожидания операции должны уменьшиться воспаление и объем скопления жидкости или сформироваться отграниченные псевдокисты. Недостатками отсроченной лапароскопической ХЭ являются возможность возобновления симптомов со стороны желчных путей и увеличение длительности госпитализации [627]. Тем не менее представляется целесообразным отложить ХЭ у больных с тяжелым билиарным панкреатитом и перипанкреатическими скоплениями жидкости до рассасывания этих скоплений или в случае сохранения жидкости

Клинические рекомендации

по меньшей мере до 6 недель после начала острого панкреатита.

Диагностика и лечение при камнях внутрипеченочных желчных протоков

Какой метод диагностики следует предпочесть при выявлении камней внутрипеченочных желчных протоков?

При подозрении на наличие камней внутрипеченочных желчных протоков первым методом выбора является УЗИ органов брюшной полости, а вторым – МРХПГ (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: камни внутрипеченочных желчных протоков (гепатолитиаз) обычно развиваются в области стриктур желчного протока: после повреждений желчного протока, при первичном и вторичном склерозирующем холангите или рецидивирующем пиогенном холангите («восточный холангит») [628–631]. Частое острое осложнение гепатолитиаза – восходящий холангит; к хроническим осложнениям относятся вторичный билиарный цирроз печени, сегментарная или лобарная атрофия, абсцесс печени или холангиокарцинома.

Преимуществами УЗИ органов брюшной полости в сравнении с диагностической ЭРХПГ являются неинвазивный характер вмешательства и возможность выявления желчных протоков с нарушенным оттоком желчи из-за некальцинированных камней внутрипеченочных желчных протоков. В диагностике гепатолитиаза МРХПГ также следует предпочесть ЭРХПГ (чувствительность соответственно 97 и 59 %). МРХПГ позволяет с высокой надежностью выявлять стриктуры желчных протоков (специфичность – 97 %, чувствительность – 93 %), а также повреждения проксимальнее места обструкции и вне желчных протоков [606, 632–634]. При КТ сами камни зачастую не видны, однако при этом исследовании можно видеть расширенные протоки и структуры, а также абсцессы печени [632].

Следует ли лечить больных с бессимптомными камнями внутрипеченочных желчных протоков?

При бессимптомных камнях внутрипеченочных желчных протоков лечение требуется не всегда. Решение о его необходимости следует принимать индивидуально для каждого пациента; при наличии внутрипеченочных желчных протоков с клиническими проявлениями в обсуждении этого вопроса должны участвовать врачи разных специальностей (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: за 15-летнее наблюдение бессимптомное течение камней внутрипеченочных желчных протоков сменялось клиническими проявлениями только у 11,5 % пациентов в среднем через 3,4 года [633]. Самыми частыми симптомами были колика, желтуха и лихорадка след-

ствие холангита или абсцесса печени, редко холангиокарцинома [633]. Поэтому оправданна выжидательная тактика. При наличии камней с клиническими проявлениями полезно иметь план лечения, разработанный врачами разных специальностей. Для планирования дальнейшего лечения одинаково важно проведение ЭРХПГ и чрескожной чреспеченочной холангиографии. У больных с односторонними камнями возможна хирургическая резекция печени, особенно при одновременном наличии стриктур желчных протоков и/или лобарной атрофии [635, 636]. Резекция печени сопровождается частотой освобождения от камней, превышающей 80 %, и меньшим риском рецидивов по сравнению с эндоскопическими методами [637–639].

Другими вариантами лечения при гепатолитиазе являются пероральная холангиоскопическая литотрипсия (ПХСЛ) или чрескожная чреспеченочная холангиоскопическая литотрипсия (ЧЧХСЛ), особенно при диффузном распределении камней внутрипеченочных желчных протоков [632, 636, 640–643]. В серии случаев ПХСЛ по поводу гепатолитиаза частота полного удаления камней составила 64 % [644]. При ЧЧХСЛ сообщалось о более высокой частоте полного освобождения от камней (80–85 %) [645–647]. Однако и ПХСЛ, и ЧЧХСЛ имеют общий недостаток – сопровождаются высокой частотой рецидивов камнеобразования при длительном наблюдении (22–50 %).

Для пациентов с синдромом ХНУФ, обусловленным мутацией *ABCB4* (см. раздел «Профилактика рецидивов камней желчных протоков»), характерна склонность к образованию камней внутрипеченочных желчных протоков (в том числе в комбинации с камнями желчных протоков и желчного пузыря) [216]. В случае камней желчного пузыря или сладжа с клиническими проявлениями показана ХЭ [216]. У больных с дилатацией заполненного камнями внутрипеченочного желчного протока может быть рекомендовано дренирование желчных протоков или резекция печени. Пациентам с ХНУФ и терминальной стадией болезни печени может быть показана трансплантация печени.

Лечение желчнокаменной болезни во время беременности

Лечение пациенток с камнями желчного пузыря во время беременности

Какое лечение проводят у беременных при наличии клинически манифестных камней желчного пузыря?

Во время беременности (вне зависимости от триместра) возможно проведение лапароскопической ХЭ по неотложным показаниям (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества**).

Пациенткам с камнями желчного пузыря и желчных протоков, не имеющим симптомов после отхождения камней из желчного протока, ХЭ проводят после родов (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: частота развития сладжа и камней желчного пузыря у беременных составляет 5 % для каждого состояния; однако в процессе крупного проспективного исследования, включавшего 3254 беременности, только 1,2 % женщин со сладжем или камнями обращались к врачу с желчной коликой [648]. Следует отметить, что рандомизированное вмешательство с целью увеличения физической активности (с 15,7 до 18,6 МЕТ-часов в неделю в первом триместре и с 10,2 до 12,1 МЕТ-часов в неделю в третьем триместре) не привело к снижению частоты сладжа или камней желчного пузыря во время беременности [649]. Сладж связан со снижением моторики желчного пузыря во время беременности и не является показанием для вмешательства. Отсутствуют показания к терапии УДХК у беременных женщин со сладжем или камнями. Бессимптомная ЖКБ у беременных не требует лечения. Тем не менее у многих таких пациенток в течение первого года после беременности возникает необходимость ХЭ [650].

Беременность в общем не является противопоказанием к ХЭ [651–653], которая представляет собой второе по частоте неакушерское антенатальное хирургическое вмешательство [654]. В пользу хирургического лечения пациенток с симптоматической ЖКБ говорят данные исследований, показавшие, что симптомы, обусловленные камнями, рецидивируют у 92, 64 и 44 % больных соответственно в первом, втором и третьем триместрах [655, 656], и у 23–39 % пациенток развиваются осложнения со стороны панкреатобилиарной системы [657, 658]. При сравнении консервативного и хирургического лечения клинически манифестного холелитиаза в 6 исследованиях, включавших 310 пациенток, статистически значимых различий в частоте преждевременных родов или смерти плода не выявлено [655]. Второй триместр считается самым безопасным периодом для проведения ХЭ. Имеющиеся данные и опыт указывают на то, что по экстренным показаниям в первом триместре также можно безопасно проводить лапароскопическую ХЭ [658–660]. В третьем триместре проведение оперативного лечения ограничивается в связи с большим объемом живота и риском вызвать роды. Следует поддерживать внутрибрюшное давление на уровне менее 12–15 мм рт. ст. и проводить во время операции мониторинг плода [661, 662].

Лечение больных с камнями желчных протоков во время беременности

Какое лечение проводят беременным при наличии клинически манифестных камней желчных протоков?

Во время беременности пациенткам с камнями желчных протоков показана эндоскопическая сфинктеротомия с удалением камней при участии опытного эндоскописта (слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества). Рентгенологическое исследование не противопоказано при условии минимизации лучевой нагрузки (**слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества**).

Примечание: в ряде исследований подтверждена безопасность ЭРХПГ во время беременности [663–666]. Процеду-

ра должна проводиться опытным эндоскопистом, так как беременность является независимым фактором риска, связанного с ЭРХПГ панкреатита [666, 667]. Расчетная лучевая нагрузка при холангиографии составляет 2–10 рад; доза облучения, получаемая зародышем/плодом, варьируется [656, 668]. Время и дозы при рентгеноскопии следует свести к минимуму, снимки на твердый носитель, связанные с дополнительным облучением, не производятся. Для подтверждения успешной катетеризации желчного протока и уменьшения дозы облучения возможно использование ультразвукового контроля и аспирации желчи [669, 670]. Для уменьшения сдавления аорты и полых вен во время ЭРХПГ беременных пациенток обычно укладывают на левый бок. При проведении эндоскопической сфинктеротомии нужно учитывать, что матка не должна находиться между сфинктеротомом и заземляющим электродом.

Перспективы

По мнению членов рабочей группы по разработке данных клинических рекомендаций, следует поощрять исследования, направленные на дальнейшее улучшение профилактики и лечения ЖКБ:

- исследование стратегий первичной профилактики ЖКБ;
- исследование патогенеза ЖКБ у пациентов со стеатозом печени;
- использование знаний о генетических и экзогенных факторах риска камнеобразования при создании новых стратегий профилактики;
- анализ рентабельности проведения лапароскопической ХЭ с учетом клинического течения заболевания при бессимптомных или малосимптомных камнях желчного пузыря;
- исследование медицинской помощи для оценки отдаленных результатов ХЭ и региональных различий в проведении оперативного лечения;
- изучение альтернативных методов лечения ЖКБ, особенно у больных с высоким риском оперативного вмешательства;
- проведение исследований риска желчной колики и осложнений (в частности, рака желчного пузыря) у лиц с бессимптомными камнями желчных путей или сладжем желчи в желчном пузыре;
- патогенез и профилактика рецидивов камней общего и внутрипеченочных желчных протоков;
- исследования микробиома желчи и воспаления желчных протоков.

Сведения о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии финансирования или конфликта интересов, связанных с этой статьей.

Благодарности

Рекомендации разработаны при поддержке Европейского общества клинических исследований (European Society

Клинические рекомендации

of Clinical Investigation, ESCI). Авторы благодарят Т Caroline S. Stokes (Хомбург) и Leonilde Bonfrate (Бари) за проведение систематических обзоров литературы и основательную помощь, а также рецензентов данных клинических рекомендаций за потраченное время и критические замечания: Guido Costamagna, John P. Neoptolemos, Tilman Sauerbruch.

Список литературы

- [1] Farthing M, Roberts SE, Samuel DG, Williams JG, Thorne K, Morrison-Rees S, et al. Survey of digestive health across Europe: final report. Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. *UEG J* 2014;2:539–543.
- [2] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
- [3] Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605–614.
- [4] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ, et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–998.
- [5] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [6] Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006;368:230–239.
- [7] Neoptolemos JP, Hofmann AF, Moossa AR. Chemical treatment of stones in the biliary tree. *Br J Surg* 1986;73:515–524.
- [8] Liver Disease Subcommittee of the Digestive Disease Interagency Coordinating Committee. Action plan for liver disease research. Bethesda: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 2004, p. 145–150.
- [9] Hofmann AF. Primary and secondary prevention of gallstone disease: implications for patient management and research priorities. *Am J Surg* 1993;165:541–548.
- [10] Krawczyk M, Wang DQ, Portincasa P, Lammert F. Dissecting the genetic heterogeneity of gallbladder stone formation. *Semin Liver Dis* 2011;31:157–172.
- [11] Biddinger SB, Haas JT, Yu BB, Bezy O, Jing E, Zhang W, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med* 2008;14:778–782.
- [12] Grundy SM. Cholesterol gallstones: a fellow traveler with metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr* 2004;80:1–2.
- [13] Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, Chen YH, Chao GQ, Fang LZ. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:4215–4220.
- [14] Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000;31:299–303.
- [15] Haffner SM, Diehl AK, Mitchell BD, Stern MP, Hazuda HP. Increased prevalence of clinical gallbladder disease in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990;132:327–335.
- [16] Misciagna G, Guerra V, Di Leo A, Correale M, Trevisan M. Insulin and gall stones: a population case control study in southern Italy. *Gut* 2000;47:144–147.
- [17] Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study. *J Chronic Dis* 1966;19: 273–292.
- [18] The epidemiology of gallstone disease in Rome Italy. Part I. Prevalence data in men. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Hepatology* 1988;8:904–906.
- [19] Völzke H, Baumeister SE, Alte D, Hoffmann W, Schwahn C, Simon P, et al. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. *Digestion* 2005;71:97–105.
- [20] Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC. Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *N Engl J Med* 1989;321:563–569.
- [21] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women. *Gut* 2006;55:708–714.
- [22] Klein S, Wadden T, Sugerma HJ. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology* 2002;123:882–932.
- [23] Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999;341:427–434.
- [24] Scragg RK, McMichael AJ, Baghurst PA. Diet, alcohol, and relative weight in gall stone disease: a case-control study. *BMJ* 1984;288:1113–1119.
- [25] Jorgensen T. Prevalence of gallstones in a Danish population. *Am J Epidemiol* 1987;126:912–921.
- [26] Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:652–658.
- [27] Amaral JF, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese. *Am J Surg* 1985;149:551–557.
- [28] Scragg RK, Calvert GD, Oliver JR. Plasma lipids and insulin in gall stone disease: a case-control study. *BMJ* 1984;289:521–525.
- [29] Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:157–169.
- [30] Stender S, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Elevated body mass index as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease: a mendelian randomization study. *Hepatology* 2013;58:2133–2141.
- [31] Banim PJ, Luben RN, Bulluck H, Sharp SJ, Wareham NJ, Khaw KT, et al. The aetiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort study (EPIC-Norfolk). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:733–740.
- [32] Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. Gallbladder and gastric motility in obese newborns, pre-adolescents and adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1298–1305.
- [33] Vezina WC, Paradis RL, Grace DM, Zimmer RA, Lamont DD, Rycroft KM, et al. Increased volume and decreased emptying of the gallbladder in large (morbidly obese, tall normal, and muscular normal) people. *Gastroenterology* 1990;98:1000–1007.
- [34] Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH, Palasciano G, van Erpecum KJ, Moschetta A, et al. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology* 2008;47:2112–2126.
- [35] Portincasa P, Di Ciaula A, Palmieri V, Van Berge-Henegouwen GP, Palasciano G. Effects of cholestyramine on gallbladder and gastric emptying in obese and lean subjects. *Eur J Clin Invest* 1995;25:746–753.
- [36] Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Spiegelman D, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *N Engl J Med* 1999;341:777–784.
- [37] Boland LL, Folsom AR, Rosamond WD. Atherosclerosis Risk in Communities Study I. Hyperinsulinemia, dyslipidemia, and obesity as risk factors for hospitalized gallbladder disease. A prospective study. *Ann Epidemiol* 2002;12:131–140.
- [38] Festi D, Dormi A, Capodicasa S, Staniscia T, Attili AF, Loria P, et al. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol* 2008;14: 5282–5289.
- [39] Thijs C, Knipschild P, Brombacher P. Serum lipids and gallstones: a case-control study. *Gastroenterology* 1990;99:843–849.
- [40] Marks JW, Cleary PA, Albers JJ. Lack of correlation between serum lipoproteins and biliary cholesterol saturation in patients with gallstones. *Dig Dis Sci* 1984;29:1118–1122.
- [41] Petitti DB, Friedman GD, Klatsky AL. Association of a history of gallbladder disease with a reduced concentration of high-density-lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1981;304:1396–1398.

- [42] Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, Festi D, Roda E, Barbara L, et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis. *Hepatology* 1997;26: 809–818.
- [43] Jorgensen T. Gallstones and plasma lipids in a Danish population. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:916–922.
- [44] Weikert C, Weikert S, Schulze MB, Pischon T, Fritsche A, Bergmann MM, et al. Presence of gallstones or kidney stones and risk of type 2 diabetes. *Am J Epidemiol* 2010;171:447–454.
- [45] Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Wing AL, et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med* 1998;128:417–425.
- [46] Misciagna G, Centonze S, Leoci C, Guerra V, Cisternino AM, Ceo R, et al. Diet, physical activity, and gallstones – A population-based, case-control study in southern Italy. *Am J Clin Nutr* 1999;69:120–126.
- [47] Walcher T, Haenle MM, Mason RA, Koenig W, Imhof A, Kratzer W. The effect of alcohol, tobacco and caffeine consumption and vegetarian diet on gallstone prevalence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22: 1345–1351.
- [48] Ortega RM, Fernandez-Azuela M, Encinas-Sotillos A, Andres P, Lopez-Sobaler AM. Differences in diet and food habits between patients with gallstones and controls. *J Am Coll Nutr* 1997;16:88–95.
- [49] Kriska AM, Brach JS, Jarvis BJ, Everhart JE, Fabio A, Richardson CR, et al. Physical activity and gallbladder disease determined by ultrasonography. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1927–1932.
- [50] Storti KL, Brach JS, FitzGerald SJ, Zmuda JM, Cauley JA, Kriska AM. Physical activity and decreased risk of clinical gallstone disease among postmenopausal women. *Prev Med* 2005;41:772–777.
- [51] Kato I, Tominaga S. Factors associated with levels of physical activity at work and during leisure time. *Nihon Kosho Eisei Zasshi* 1992;39: 822–829.
- [52] Banim PJ, Luben RN, Wareham NJ, Sharp SJ, Khaw KT, Hart AR. Physical activity reduces the risk of symptomatic gallstones: a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:983–988.
- [53] Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Low-density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts. Mechanism of insulin-induced stimulation. *J Clin Invest* 1979;64:1309–1319.
- [54] Nepokroeff CM, Lakshmanan MR, Ness GC, Dugan RE, Porter JW. Regulation of the diurnal rhythm of rat liver beta-hydroxy-beta-methyl glutaryl coenzyme A reductase activity by insulin, glucagon, cyclic AMP and hydrocortisone. *Arch Biochem Biophys* 1974;160:387–396.
- [55] Subbiah MT, Yunker RL. Cholesterol 7 alpha-hydroxylase of rat liver: an insulin sensitive enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 124: 896–902.
- [56] Kirwan JP, Kohrt WM, Wojta DM, Bourey RE, Holloszy JO. Endurance exercise training reduces glucose-stimulated insulin levels in 60- to 70- year-old men and women. *J Gerontol* 1993;48:M84–M90.
- [57] Seals DR, Hagberg JM, Hurley BF, Ehsani AA, Holloszy JO. Effects of endurance training on glucose tolerance and plasma lipid levels in older men and women. *JAMA* 1984;252:645–649.
- [58] Tran ZV, Weltman A, Glass GV, Mood DP. The effects of exercise on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis of studies. *Med Sci Sports Exerc* 1983;15:393–402.
- [59] Mingrone G, Greco AV, Finotti E, Passi S. Free fatty acids: a stimulus for mucin hypersecretion in cholesterol gallstone biles. *Biochim Biophys Acta* 1988;958:52–59.
- [60] Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33: S502–S515.
- [61] Baker TT, Allen D, Lei KY, Willcox KK. Alterations in lipid and protein profiles of plasma lipoproteins in middle-aged men consequent to an aerobic exercise program. *Metabolism* 1986;35:1037–1043.
- [62] Gupta AK, Ross EA, Myers JN, Kashyap ML. Increased reverse cholesterol transport in athletes. *Metabolism* 1993;42:684–690.
- [63] Halloran LG, Schwartz CC, Vlahcevic ZR, Nisman RM, Swell L. Evidence for high-density lipoprotein-free cholesterol as the primary precursor for bileacid synthesis in man. *Surgery* 1978;84:1–7.
- [64] Koffler KH, Menkes A, Redmond RA, Whitehead WE, Pratley RE, Hurley BF. Strength training accelerates gastrointestinal transit in middle-aged and older men. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:415–419.
- [65] Philipp E, Wilckens T, Friess E, Platte P, Pirke KM. Cholecystokinin, gastrin and stress hormone responses in marathon runners. *Peptides* 1992;13: 125–128.
- [66] Tsunoda K, Shirai Y, Hatakeyama K. Prevalence of cholesterol gallstones positively correlates with per capita daily calorie intake. *Hepato-gastroenterology* 2004;51:1271–1274.
- [67] Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes D, Chavez-Tapia NC, Uribe M. Role of diet in cholesterol gallstone formation. *Clin Chim Acta* 2007;376: 1–8.
- [68] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Fruit and vegetable consumption and risk of cholecystectomy in women. *Am J Med* 2006;119:760–767.
- [69] Key TJ, Davey GK, Appleby PN. Health benefits of a vegetarian diet. *Proc Nutr Soc* 1999;58:271–275.
- [70] Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and gallbladder disease prevalence among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch Intern Med* 2000;160:931–936.
- [71] Biss K, Ho KJ, Mikkelsen B, Lewis L, Taylor CB. Some unique biologic characteristics of the Masai of East Africa. *N Engl J Med* 1971;284: 694–699.
- [72] Kratzer W, Kron M, Hay B, Pfeiffer MM, Kachele V. Prevalence of cholelithiasis in South Germany – an ultrasound study of 2,498 persons of a rural population. *Z Gastroenterol* 1999;37:1157–1162.
- [73] Kratzer W, Kachele V, Mason RA, Hill V, Hay B, Haug C, et al. Gallstone prevalence in Germany: the Ulm Gallbladder Stone Study. *Dig Dis Sci* 1998;43:1285–1291.
- [74] Pixley F, Mann J. Dietary factors in the aetiology of gall stones: a case control study. *Gut* 1988;29:1511–1515.
- [75] Pixley F, Wilson D, McPherson K, Mann J. Effect of vegetarianism on development of gall stones in women. *BMJ* 1985;291:11–12.
- [76] Nervi F, Covarrubias C, Bravo P, Velasco N, Ulloa N, Cruz F, et al. Influence of legume intake on biliary lipids and cholesterol saturation in young Chilean men. Identification of a dietary risk factor for cholesterol gallstone formation in a highly prevalent area. *Gastroenterology* 1989;96:825–830.
- [77] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. The effect of long-term intake of cis unsaturated fats on the risk for gallstone disease in men: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2004;141:514–522.
- [78] Leitzmann MF, Tsai CJ, Stampfer MJ, Rimm EB, Colditz GA, Willett WC, et al. Alcohol consumption in relation to risk of cholecystectomy in women. *Am J Clin Nutr* 2003;78:339–347.
- [79] Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Colditz GA, et al. A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men. *JAMA* 1999;281:2106–2112.
- [80] Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Giovannucci EL. Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women. *Gastroenterology* 2002;123: 1823–1830.
- [81] La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S, Boyle P. Risk factors for gallstone disease requiring surgery. *Int J Epidemiol* 1991;20:209–215.
- [82] Jorgensen T. Gall stones in a Danish population. Relation to weight, physical activity, smoking, coffee consumption, and diabetes mellitus. *Gut* 1989;30:528–534.
- [83] Misciagna G, Leoci C, Guerra V, Chiloiro M, Elba S, Petruzzi J, et al. Epidemiology of cholelithiasis in southern Italy. Part II: Risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:585–593.
- [84] Ruhl CE, Everhart JE. Association of coffee consumption with gallbladder disease. *Am J Epidemiol* 2000;152:1034–1038.
- [85] Kratzer W, Kachele V, Mason RA, Muehe R, Hay B, Wiesneth M, et al. Gallstone prevalence in relation to smoking, alcohol, coffee consumption, and nutrition. The Ulm Gallstone Study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32: 953–958.

Клинические рекомендации

- [86] Basso L, McCollum PT, Darling MR, Tocchi A, Tanner WA. A descriptive study of pregnant women with gallstones. Relation to dietary and social habits, education, physical activity, height, and weight. *Eur J Epidemiol* 1992;8:629–633.
- [87] Ginter E. Cholesterol: vitamin C controls its transformation to bile acids. *Science* 1973;179:702–704.
- [88] Ginter E. Chenodeoxycholic acid, gallstones and vitamin C. *N Engl J Med* 1976;295:1260–1261.
- [89] Gustafsson U, Wang FH, Axelson M, Kallner A, Sahlin S, Einarsson K. The effect of vitamin C in high doses on plasma and biliary lipid composition in patients with cholesterol gallstones: prolongation of the nucleation time. *Eur J Clin Invest* 1997;27:387–391.
- [90] Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and other correlates of gallbladder disease among US adults. *Am J Public Health* 1998;88:1208–1212.
- [91] Simon JA, Grady D, Snabes MC, Fong J, Hunninghake DB. Ascorbic acid supplement use and the prevalence of gallbladder disease. Heart & Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *J Clin Epidemiol* 1998;51:257–265.
- [92] Walcher T, Haenle MM, Kron M, Hay B, Mason RA, Walcher D, et al. Vitamin C supplement use may protect against gallstones: an observational study on a randomly selected population. *BMC Gastroenterol* 2009;9:74.
- [93] Mendez-Sanchez N, Gonzalez V, Aguayo P, Sanchez JM, Tanimoto MA, Elizondo J, et al. Fish oil (n-3) polyunsaturated fatty acids beneficially affect biliary cholesterol nucleation time in obese women losing weight. *J Nutr* 2001;131:2300–2303.
- [94] Bodmer M, Brauchli YB, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy. *JAMA* 2009;302: 2001–2007.
- [95] Erichsen R, Froslev T, Lash TL, Pedersen L, Sorensen HT. Long-term statin use and the risk of gallstone disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2011;173:162–170.
- [96] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology* 2009;136: 1593–1600.
- [97] Merzon E, Weiss NS, Lustman AJ, Elhayani A, Dresner J, Vinker S. Statin administration and risk of cholecystectomy: a population-based casecontrol study. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:539–543.
- [98] Duane WC. Effects of lovastatin and dietary cholesterol on bile acid kinetics and bile lipid composition in healthy male subjects. *J Lipid Res* 1994;35:501–509.
- [99] Logan GM, Duane WC. Lovastatin added to ursodeoxycholic acid further reduces biliary cholesterol saturation. *Gastroenterology* 1990; 98:1572–1576.
- [100] Mitchell JC, Logan GM, Stone BG, Duane WC. Effects of lovastatin on biliary lipid secretion and bile acid metabolism in humans. *J Lipid Res* 1991;32: 71–78.
- [101] Glasinovic JC, Scriveranti M, Mege RM, Raddatz O, Alvarado A, Valdivia MT, et al. Gallstone dissolution in an adult female population: trial with lovastatin therapy. *Rev Med Chil* 1996;124:793–798.
- [102] Hoogerbrugge-vd Linden N, de Rooy FW, Jansen H, van Blankenstein M. Effect of pravastatin on biliary lipid composition and bile acid synthesis in familial hypercholesterolaemia. *Gut* 1990;31:348–350.
- [103] Smit JW, Van Erpecum KJ, Portincasa P, Renooij W, Erkelens DW, Van Berge-Henegouwen GP. Effects of simvastatin and cholestyramine on bile lipid composition and gall bladder motility in patients with hypercholesterolaemia. *Gut* 1995;37:654–659.
- [104] Smit JW, van Erpecum KJ, Stolk MF, Geerdink RA, Cluysenaer OJ, Erkelens DW, et al. Successful dissolution of cholesterol gallstone during treatment with pravastatin. *Gastroenterology* 1992;103:1068–1070.
- [105] Horiuchi I, Ohya T, Tazuma S, Mizuno T, Takizawa I, Kajiyama G. Effects of pravastatin (CS-514) on biliary lipid metabolism in patients with hyperlipidemia. *Metabolism* 1991;40:226–230.
- [106] Sharma BC, Agarwal DK, Bajjal SS, Saraswat VA, Choudhuri G, Naik SR. Endoscopic management of acute calculous cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:874–876.
- [107] Hillebrant CG, Nyberg B, Gustafsson U, Sahlin S, Bjorkhem I, Rudling M, et al. Effects of combined treatment with pravastatin and ursodeoxycholic acid on hepatic cholesterol metabolism. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:528–534.
- [108] Duane WC, Hunninghake DB, Freeman ML, Pooler PA, Schlasner LA, Gebhard RL. Simvastatin, a competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, lowers cholesterol saturation index of gallbladder bile. *Hepatology* 1988;8:1147–1150.
- [109] Chapman BA, Burt MJ, Chisholm RJ, Allan RB, Yeo KH, Ross AG. Dissolution of gallstones with simvastatin, an HMG CoA reductase inhibitor. *Dig Dis Sci* 1998;43:349–353.
- [110] Allescher HD. Differentialtherapie der akuten und chronischen Cholangitis. *Bay Internist* 1996;16:29–36.
- [111] Miettinen TE, Kiviluoto T, Taavitsainen M, Vuoristo M, Miettinen TA. Cholesterol metabolism and serum and biliary noncholesterol sterols in gallstone patients during simvastatin and ursodeoxycholic acid treatments. *Hepatology* 1998;27:649–655.
- [112] Smith JL, Roach PD, Wittenberg LN, Riottot M, Pillay SP, Nestel PJ, et al. Effects of simvastatin on hepatic cholesterol metabolism, bile lithogenicity and bile acid hydrophobicity in patients with gallstones. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:871–879.
- [113] Pauletzi J, Holl J, Sackmann M, Neubrand M, Klüppelberg U, Sauerbruch T, et al. Gallstone recurrence after direct contact dissolution with methyl tertbutyl ether. *Dig Dis Sci* 1995;40:1775–1781.
- [114] Mazzella G, Parini P, Festi D, Bazzoli F, Aldini R, Roda A, et al. Effect of simvastatin, ursodeoxycholic acid and simvastatin plus ursodeoxycholic acid on biliary lipid secretion and cholic acid kinetics in nonfamilial hypercholesterolemia. *Hepatology* 1992;15:1072–1078.
- [115] Porsch-Ozcurumez M, Hardt PD, Schnell-Kretschmer H, von Bergmann K, Darui C, Nonhoff J, et al. Effects of fluvastatin on biliary lipids in subjects with an elevated cholesterol saturation index. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56:873–879.
- [116] Kan HP, Guo WB, Tan YF, Zhou J, Liu CD, Huang YQ. Statin use and risk of gallstone disease: a meta-analysis. *Hepatol Res* 2014. <http://dx.doi.org/10.1111/hepr.12433>, [epub].
- [117] Pulkkinen J, Eskelinen M, Kiviniemi V, Kotilainen T, Poyhonen M, Kilpelainen L, et al. Effect of statin use on outcome of symptomatic cholelithiasis: a case-control study. *BMC Gastroenterol* 2014;14: 119.
- [118] Di Ciaula A, Wang DQ, Garruti G, Wang HH, Grattagliano I, de Bari O, et al. Therapeutic reflections in cholesterol homeostasis and gallstone disease: a review. *Curr Med Chem* 2014;21:1435–1447.
- [119] Lioudaki E, Ganotakis ES, Mikhailidis DP. Lipid lowering drugs and gallstones: a therapeutic option? *Curr Pharm Des* 2011;17:3622–3631.
- [120] Wang HH, Portincasa P, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Wang DQ. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 2008;134:2101–2110.
- [121] Zuniga S, Molina H, Azocar L, Amigo L, Nervi F, Pimentel F, et al. Ezetimibe prevents cholesterol gallstone formation in mice. *Liver Int* 2008;28: 935–947.
- [122] Mathur A, Walker JJ, Al-Azzawi HH, Lu D, Swartz-Basile DA, Nakeeb A, et al. Ezetimibe ameliorates cholestyosteatosis. *Surgery* 2007;142: 228–233.
- [123] de Bari O, Wang HH, Portincasa P, Paik CN, Liu M, Wang DQ. Ezetimibe prevents the formation of oestrogen-induced cholesterol gallstones in mice. *Eur J Clin Invest* 2014;44:1159–1168.
- [124] Valasek MA, Repa JJ, Quan G, Dietschy JM, Turley SD. Inhibiting intestinal NPC1L1 activity prevents diet-induced increase in biliary cholesterol in Golden Syrian hamsters. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295: G813–G822.
- [125] Stein A, Hermoni D, Elis A, Konikoff FM. Effect of ezetimibe on the prevalence of cholelithiasis. *World J Gastroenterol* 2012;18:5789–5792.
- [126] Lauridsen BK, Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetic variation in the cholesterol transporter NPC1L1, ischaemic vascular disease, and gallstone disease. *Eur Heart J* 2015;36:1601–1608.

- [127] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
- [128] DiCaula A, Wang DQ, Wang HH, Bonfrate L, Portincasa P. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:245–264.
- [129] Wang HH, Portincasa P, de Bari O, Liu KJ, Garruti G, Neuschwander-Tetri BA, et al. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol. *Eur J Clin Invest* 2013;43:413–426.
- [130] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Weight cycling and risk of gallstone disease in men. *Arch Intern Med* 2006;166:2369–2374.
- [131] Yang H, Petersen GM, Roth MP, Schoenfield LJ, Marks JW. Risk factors for gallstone formation during rapid loss of weight. *Dig Dis Sci* 1992;37: 912–918.
- [132] Portincasa P, Wang DQ. Intestinal absorption, hepatic synthesis, and biliary secretion of cholesterol: where are we for cholesterol gallstone formation? *Hepatology* 2012;55:1313–1316.
- [133] Weinsier RL, Ullmann DO. Gallstone formation and weight loss. *Obes Res* 1993;1:51–56.
- [134] Portincasa P, Wang DQ. Gallstones. In: Podolsky KD, Camilleri M, Fitz JG, Kallou AN, Shanahan F, Wang TC, editors. *Yamada's textbook of gastroenterology*. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2015. p. 1808–1834.
- [135] Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Ann Intern Med* 1993;119:1029–1035.
- [136] Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med* 1995;98:115–117.
- [137] Worobetz LJ, Inglis FG, Shaffer EA. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1705–1710.
- [138] Miller K, Hell E, Lang B, Lengauer E. Gallstone formation prophylaxis after gastric restrictive procedures for weight loss: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2003;238:697–702.
- [139] Johansson K, Sundstrom J, Marcus C, Hemmingsson E, Neovius M. Risk of symptomatic gallstones and cholecystectomy after a very-low-calorie diet or low-calorie diet in a commercial weight loss program: 1-year matched cohort study. *Int J Obes* 2014;38:279–284.
- [140] Syngal S, Coakley EH, Willett WC, Byers T, Williamson DF, Colditz GA. Longterm weight patterns and risk for cholecystectomy in women. *Ann Intern Med* 1999;130:471–477.
- [141] Heshka S, Spitz A, Nunez C, Fittante AM, Heymsfield SB, Pi-Sunyer FX. Obesity and risk of gallstone development on a 1200 kcal/d (5025 KJ/d) regular food diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:450–454.
- [142] Al-Jiffry BO, Shaffer EA, Saccone GT, Downey P, Kow L, Toouli J. Changes in gallbladder motility and gallstone formation following laparoscopic gastric banding for morbid obesity. *Can J Gastroenterol* 2003;17:169–174.
- [143] Festi D, Villanova N, Colecchia A. Risk factors for gallstone formation during weight loss. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:613.
- [144] Tsai AG, Wadden TA. Systematic review: an evaluation of major commercial weight loss programs in the United States. *Ann Intern Med* 2005;142: 56–66.
- [145] Kamrath RO, Plummer LJ, Sadur CN, Adler MA, Strader WJ, Young RL, et al. Cholelithiasis in patients treated with a very-low-calorie diet. *Am J Clin Nutr* 1992;56:255S–257S.
- [146] Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J. Gallstone formation during weight-reduction dieting. *Arch Intern Med* 1989;149:1750–1753.
- [147] Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V, Vickers FF. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann Intern Med* 1995;122: 899–905.
- [148] Broomfield PH, Chopra R, Sheinbaum RC, Bonorris GG, Silverman A, Schoenfield LJ, et al. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. *N Engl J Med* 1988;319:1567–1572.
- [149] Williams C, Gowan R, Perey BJ. A double-blind placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones during weight loss after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 1993;3: 257–259.
- [150] Sugerman HJ, Brewer WH, Shiffman ML, Brolin RE, Fobi MA, Linner JH, et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. *Am J Surg* 1995;169: 91–96.
- [151] Wudel LJ, Wright JK, Debelak JP, Allos TM, Shyr Y, Chapman WC. Prevention of gallstone formation in morbidly obese patients undergoing rapid weight loss: results of a randomized controlled pilot study. *J Surg Res* 2002;102: 50–56.
- [152] Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003;238:467–485.
- [153] Festi D, Colecchia A, Orsini M, Sangermano A, Sottili S, Simoni P, et al. Gallbladder motility and gallstone formation in obese patients following very low calorie diets. Use it (fat) to lose it (well). *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:592–600.
- [154] Gebhard RL, Prigge WF, Ansel HJ, Schlasner L, Ketover SR, Sande D, et al. The role of gallbladder emptying in gallstone formation during diet-induced rapid weight loss. *Hepatology* 1996;24:544–548.
- [155] Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, Brewer WH, Moore EW. Gallstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1000–1005.
- [156] Schmidt JH, Hocking MP, Rout WR, Woodward ER. The case for prophylactic cholecystectomy concomitant with gastric restriction for morbid obesity. *Am Surg* 1988;54:269–272.
- [157] O'Brien PE, Dixon JB. A rational approach to cholelithiasis in bariatric surgery: its application to the laparoscopically placed adjustable gastric band. *Arch Surg* 2003;138:908–912.
- [158] Villegas L, Schneider B, Provost D, Chang C, Scott D, Sims T, et al. Is routine cholecystectomy required during laparoscopic gastric bypass? *Obes Surg* 2004;14:206–211.
- [159] Li VK, Pulido N, Martinez-Suarez P, Fajnwaks P, Jin HY, Szomstein S, et al. Symptomatic gallstones after sleeve gastrectomy. *Surg Endosc* 2009;23: 2488–2492.
- [160] D'Hondt M, Sergeant G, Deylgat B, Devriendt D, Van Rooy F, Vansteenkiste F. Prophylactic cholecystectomy, a mandatory step in morbidly obese patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass? *J Gastrointest Surg* 2011;15:1532–1536.
- [161] Moon RC, Teixeira AF, DuCoin C, Varnadore S, Jawad MA. Comparison of cholecystectomy cases after Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, and gastric banding. *Surg Obes Relat Dis* 2014;10:64–68.
- [162] Tsirlina VB, Keilani ZM, El Djouzi S, Phillips RC, Kuwada TS, Gersin K, et al. How frequently and when do patients undergo cholecystectomy after bariatric surgery? *Surg Obes Relat Dis* 2014;10:313–321.
- [163] Uy MC, Talingdan-Te MC, Espinosa WZ, Daez ML, Ong JP. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg* 2008;18:1532–1538.
- [164] Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1090–1100.
- [165] Shoheiber O, Biskupiak JE, Nash DB. Estimation of the cost savings resulting from the use of ursodiol for the prevention of gallstones in obese patients undergoing rapid weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:1038–1045.
- [166] Stokes CS, Lammert F. Risk factors for gallstone formation during weight loss. Reply. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:614.
- [167] Adamek HE, Buttman A, Weber J, Riemann JF. Can aspirin prevent gallstone recurrence after successful extracorporeal shockwave lithotripsy? *Scand J Gastroenterol* 1994;29:355–359.
- [168] Pappas PK, Gagne DJ, Ceppa FA, Caushaj PF. Routine gallbladder screening not necessary in patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2006;2:41–47.

Клинические рекомендации

- [169] Patel JA, Patel NA, Piper GL, Smith DE, Malhotra G, Colella JJ. Perioperative management of cholelithiasis in patients presenting for laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: have we reached a consensus? *Am Surg* 2009;75:470-476.
- [170] Kim JJ, Schirmer B. Safety and efficacy of simultaneous cholecystectomy at Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:48-53.
- [171] Tucker ON, Fajnwaks P, Szomstein S, Rosenthal RJ. Is concomitant cholecystectomy necessary in obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass surgery? *Surg Endosc* 2008;22:2450-2454.
- [172] Swartz DE, Felix EL. Elective cholecystectomy after Roux-en-Y gastric bypass: why should asymptomatic gallstones be treated differently in morbidly obese patients? *Surg Obes Relat Dis* 2005;1:555-560.
- [173] Tarantino I, Warschkow R, Steffen T, Bisang P, Schultes B, Thurnheer M. Is routine cholecystectomy justified in severely obese patients undergoing a laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass procedure? A comparative cohort study. *Obes Surg* 2011;21:1870-1878.
- [174] Patel KR, White SC, Tejirian T, Han SH, Russell D, Vira D, et al. Gallbladder management during laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery: routine preoperative screening for gallstones and postoperative prophylactic medical treatment are not necessary. *Am Surg* 2006;72:857-861.
- [175] Ellner SJ, Myers TT, Piorowski JR, Mavanur AA, Barba CA. Routine cholecystectomy is not mandatory during morbid obesity surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:456-460.
- [176] Portenier DD, Grant JP, Blackwood HS, Pryor A, McMahon RL, DeMaria E. Expectant management of the asymptomatic gallbladder at Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:476-479.
- [177] Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JH, Brewer WH, Moore EW. Gallstones in patients with morbid obesity. Relationship to body weight, weight loss and gallbladder bile cholesterol solubility. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:153-158.
- [178] Fakhry SM, Herbst CA, Buckwalter JA. Cholecystectomy in morbidly obese patients. *Am Surg* 1987;53:26-28.
- [179] Plecka Ostlund M, Wenger U, Mattsson F, Ebrahim F, Botha A, Lagergren J. Population-based study of the need for cholecystectomy after obesity surgery. *Br J Surg* 2012;99:864-869.
- [180] Worni M, Guller U, Shah A, Gandhi M, Shah J, Rajgor D, et al. Cholecystectomy concomitant with laparoscopic gastric bypass: a trend analysis of the nationwide inpatient sample from 2001 to 2008. *Obes Surg* 2012;22:220-229.
- [181] Escalona A, Boza C, Munoz R, Perez G, Rayo S, Crovari F, et al. Routine preoperative ultrasonography and selective cholecystectomy in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Why not? *Obes Surg* 2008;18:47-51.
- [182] Fobi MA, Chicola K, Lee H. Access to the bypassed stomach after gastric bypass. *Obes Surg* 1998;8:289-295.
- [183] Benarroch-Gampel J, Lairson DR, Boyd CA, Sheffield KM, Ho V, Riall TS. Cost-effectiveness analysis of cholecystectomy during Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Surgery* 2012;152:363-375.
- [184] van Liessum PA, Hopman WP, Pieters GF, Jansen JB, Smals AG, Rosenbusch G, et al. Postprandial gallbladder motility during long term treatment with the long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:557-562.
- [185] Moschetta A, Stolk MF, Rehfeld JF, Portincasa P, Slee PH, Koppeschaar HP, et al. Severe impairment of postprandial cholecystokinin release and gallbladder emptying and high risk of gallstone formation in acromegalic patients during Sandostatin LAR. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15: 181-185.
- [186] Avila NA, Shawker TH, Roach P, Bradford MH, Skarulis MC, Eastman R. Sonography of gallbladder abnormalities in acromegaly patients following octreotide and ursodiol therapy: incidence and time course. *J Clin Ultrasound* 1998;26:289-294.
- [187] Montini M, Gianola D, Pagani MD, Pedroncelli A, Caldara R, Gherardi F, et al. Cholelithiasis and acromegaly: therapeutic strategies. *Clin Endocrinol* 1994;40:401-406.
- [188] Roti E, Minelli R, Gardini E, Salvi M, Bianconi L, Balducci L, et al. Chronic treatment with a long-acting somatostatin analogue in a patient with intestinal carcinoid tumor: occurrence of cholelithiasis. *J Endocrinol Invest* 1990;13:69-72.
- [189] Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, Cozzi R, Montini M, Carzaniga C, et al. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 2008;31: 704-710.
- [190] Venneman NG, van Erpecum KJ. Gallstone disease: primary and secondary prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1063-1073.
- [191] Maringhini A, Ciambra M, Baccellieri P, Raimondo M, Orlando A, Tine F, et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med* 1993;119:116-120.
- [192] Sitzmann JV, Pitt HA, Steinborn PA, Pasha ZR, Sanders RC. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:25-31.
- [193] Zoli G, Ballinger A, Healy J, O'Donnell LJ, Clark M, Farthing MJ. Promotion of gallbladder emptying by intravenous aminoacids. *Lancet* 1993;341:1240-1241.
- [194] Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993;104: 286-301.
- [195] Marks JW, Stein T, Schoenfield LJ. Natural history and treatment with ursodiol of gallstones formed during rapid loss of weight in man. *Dig Dis Sci* 1994;39:1981-1984.
- [196] Valdivieso V, Covarrubias C, Siegel F, Cruz F. Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium. *Hepatology* 1993;17:1-4.
- [197] Doty JE, Pitt HA, Porter-Fink V, Denbesten L. Cholecystokinin prophylaxis of parenteral nutrition-induced gallbladder disease. *Ann Surg* 1985;201:76-80.
- [198] Dawes LG, Muldoon JP, Greiner MA, Bertolotti M. Cholecystokinin increases bile acid synthesis with total parenteral nutrition but does not prevent stone formation. *J Surg Res* 1997;67:84-89.
- [199] Wu ZS, Yu L, Lin YJ, Jun ZJ, Min WS, Jun Y, et al. Rapid intravenous administration of amino acids prevents biliary sludge induced by total parenteral nutrition in humans. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:504-509.
- [200] Diamanti A, Papa RE, Panetta F. Disappearance of the gallstones under SMOFlipid: true or coincidental association? *Clin Nutr* 2013;32: 150-151.
- [201] Berr F, Holl J, Jungst D, Fischer S, Richter WO, Seiffarth B, et al. Dietary N-3 polyunsaturated fatty acids decrease biliary cholesterol saturation in gallstone disease. *Hepatology* 1992;16:960-967.
- [202] Kim JK, Cho SM, Kang SH, Kim E, Yi H, Yun ES, et al. N-3 polyunsaturated fatty acid attenuates cholesterol gallstones by suppressing mucin production with a high cholesterol diet in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1745-1751.
- [203] Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD004143.
- [204] Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005;293:330-339.
- [205] Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, Lin F, Cauley JA, Ireland CC, et al. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2001;135:493-501.
- [206] Kratzer W, Mason RA, Grammer S, Preclik G, Beckh K, Adler G. Difficult bile duct stone recurrence after endoscopy and extracorporeal shockwave lithotripsy. *Hepatogastroenterology* 1998;45:910-916.
- [207] Testoni PA, Tittobello A. Long-term efficacy of endoscopic papillosphincterotomy for common bile duct stones and benign papillary stenosis. *Surg Endosc* 1991;5:135-139.
- [208] Tanaka M, Takahata S, Konomi H, Matsunaga H, Yokohata K, Takeda T, et al. Long-term consequence of endoscopic sphincterotomy for bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 1998;48:465-469.
- [209] Sugiyama M, Atomi Y. Pancreatic juice can reflux into the bile duct in patients without anomalous pancreaticobiliary junction. *J Gastroenterol* 2004;39:1021-1022.

- [210] Bergman JJ, van der Mey S, Rauws EA, Tijssen JG, Gouma DJ, Tytgat GN, et al. Long-term follow-up after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in patients younger than 60 years of age. *Gastrointest Endosc* 1996;44: 643–649.
- [211] Duh YC, Lai HS, Chen WJ. Accessory hepatic duct associated with a choledochal cyst. *Pediatr Surg Int* 1997;12:54–56.
- [212] Caddy GR, Tham TC. Gallstone disease: symptoms, diagnosis and endoscopic management of common bile duct stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1085–1101.
- [213] Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, Chatzimavroudis G, Zavos C. Combination of endoprosthesis and oral ursodeoxycholic acid or placebo in the treatment of difficult to extract common bile duct stones. *Dig Liver Dis* 2008;40:453–459.
- [214] Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001;120:1459–1467.
- [215] Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003;125:452–459.
- [216] Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:29.
- [217] Poupon R, Rosmorduc O, Boelle PY, Chretien Y, Corpechot C, Chazouilleres O, et al. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a study of 156 consecutive patients. *Hepatology* 2013;58:1105–1110.
- [218] Condat B, Zanditenas D, Barbu V, Hauuy MP, Parfait B, El Naggar A, et al. Prevalence of low phospholipid-associated cholelithiasis in young female patients. *Dig Liver Dis* 2013;45:915–919.
- [219] Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology* 1995;21:655–660.
- [220] 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.
- [221] 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;42:127–136.
- [222] Gibney EJ. Asymptomatic gallstones. *Br J Surg* 1990;77:368–372.
- [223] Ransohoff DF, Gracie WA. Treatment of gallstones. *Ann Intern Med* 1993;119:606–619.
- [224] Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG, de Kort H, Prins A, Bohnen AM. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:70–76.
- [225] Berger MY, Olde Hartman TC, van der Velden JJ, Bohnen AM. Is biliary pain exclusively related to gallbladder stones? A controlled prospective study. *Br J Gen Pract* 2004;54:574–579.
- [226] Berhane T, Vetrhus M, Hausken T, Olafsson S, Sondena K. Pain attacks in non-complicated and complicated gallstone disease have a characteristic pattern and are accompanied by dyspepsia in most patients: the results of a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:93–101.
- [227] Thistle JL, Longstreth GF, Romero Y, Arora AS, Simonson JA, Diehl NN, et al. Factors that predict relief from upper abdominal pain after cholecystectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:891–896.
- [228] Glasgow RE, Cho M, Hutter MM, Mulvihill SJ. The spectrum and cost of complicated gallstone disease in California. *Arch Surg* 2000;135: 1021–1027.
- [229] Besselink MG, Venneman NG, Go PM, Broeders IA, Siersema PD, Goozen HG, et al. Is complicated gallstone disease preceded by biliary colic? *J Gastrointest Surg* 2009;13:312–317.
- [230] Ransohoff DF, Gracie WA. Management of patients with symptomatic gallstones: a quantitative analysis. *Am J Med* 1990;88:154–160.
- [231] Weinert CR, Arnett D, Jacobs D, Kane RL. Relationship between persistence of abdominal symptoms and successful outcome after cholecystectomy. *Arch Intern Med* 2000;160:989–995.
- [232] Vetrhus M, Berhane T, Soreide O, Sondena K. Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis. *J Gastrointest Surg* 2005;9:826–831.
- [233] Lamberts MP, Lugtenberg M, Rovers MM, Roukema AJ, Drenth JP, Westert GP, et al. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness. *Surg Endosc* 2013;27:709–718.
- [234] McIntosh DM, Penney HF. Gray-scale ultrasonography as a screening procedure in the detection of gallbladder disease. *Radiology* 1980; 136: 725–727.
- [235] Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinoshian BP, Cabana MD, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med* 1994;154:2573–2581.
- [236] Ahmed M, Diggory R. The correlation between ultrasonography and histology in the search for gallstones. *Ann R Coll Surg Engl* 2011;93: 81–83.
- [237] Jungst C, Kullak-Ublick GA, Jungst D. Gallstone disease: microlithiasis and sludge. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1053–1062.
- [238] Thorboll J, Vilmann P, Jacobsen B, Hassan H. Endoscopic ultrasonography in detection of cholelithiasis in patients with biliary pain and negative transabdominal ultrasonography. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:267–269.
- [239] Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Puges A, Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991;101: 1701–1709.
- [240] Venneman NG, Buskens E, Besselink MG, Stads S, Go PM, Bosscha K, et al. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol* 2005;100:2540–2550.
- [241] Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1992;326:589–593.
- [242] Coyle WJ, Pineau BC, Tarnasky PR, Knappe WL, Aabakken L, Hoffman BJ, et al. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2002;34:617–623.
- [243] Park MS, Yu JS, Kim YH, Kim MJ, Kim JH, Lee S, et al. Acute cholecystitis: comparison of MR cholangiography and US. *Radiology* 1998;209:781–785.
- [244] Yarmish GM, Smith MP, Rosen MP, Baker ME, Blake MA, Cash BD, et al. ACR appropriateness criteria right upper quadrant pain. *J Am Coll Radiol* 2014;11:316–322.
- [245] Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg* 1993;165:399–404.
- [246] Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG. Does this patient have acute cholecystitis? *JAMA* 2003;289:80–86.
- [247] Miura F, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gouma DJ, et al. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:47–54.
- [248] Ralls PW, Colletti PM, Lapin SA, Chandrasoma P, Boswell WD, Ngo C, et al. Real-time sonography in suspected acute cholecystitis. Prospective evaluation of primary and secondary signs. *Radiology* 1985; 155:767–771.
- [249] Bennett GL, Rusinek H, Lisi V, Israel GM, Krinsky GA, Slywotzky CM, et al. CT findings in acute gangrenous cholecystitis. *Am J Roentgenol* 2002;178:275–281.
- [250] 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: 708–720.
- [251] Kalimi R, Gecelter GR, Caplin D, Brickman M, Tronco GT, Love C, et al. Diagnosis of acute cholecystitis: sensitivity of sonography, cholescintigraphy, and combined sonography-cholescintigraphy. *J Am Coll Surg* 2001;193:609–613.
- [252] Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:35–46.

Клинические рекомендации

- [253] May GR, Sutherland LR, Shaffer EA. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:139–148.
- [254] Janssen J, Johanns W, Weickert U, Rahmatian M, Greiner L. Long-term results after successful extracorporeal gallstone lithotripsy: outcome of the first 120 stone-free patients. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:314–317.
- [255] Lanzini A, Jazrawi RP, Kupfer RM, Maudgal DP, Joseph AE, Northfield TC. Gallstone recurrence after medical dissolution. An overestimated threat? *J Hepatol* 1986;3:241–246.
- [256] Petroni ML, Jazrawi RP, Goggin PM, Lanzini A, Facchinetti F, Heaton KW, et al. Characteristics of recurrent gallstones following non-surgical treatment: implications for retreatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991;3: 473–478.
- [257] Sackmann M, Pauletzki J, Aydemir U, Holl J, Sauerbruch T, Hasford J, et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid for dissolution of gallstone fragments: comparison with the combination of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid. *Hepatology* 1991;14:1136–1141.
- [258] Sackmann M, Niller H, Klüppelberg U, von Ritter C, Pauletzki J, Holl J, et al. Gallstone recurrence after shock-wave therapy. *Gastroenterology* 1994;106:225–230.
- [259] Pelletier G, Raymond JM, Capdeville R, Mosnier H, Caroli-Bosc FX. Gallstone recurrence after successful lithotripsy. *J Hepatol* 1995;23:420–423.
- [260] Cesmeli E, Elewaut AE, Kerre T, De Buyzere M, Afschrift M, Elewaut A. Gallstone recurrence after successful shock wave therapy: the magnitude of the problem and the predictive factors. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 474–479.
- [261] Tsumita R, Sugiura N, Abe A, Ebara M, Saisho H, Tsuchiya Y. Long-term evaluation of extracorporeal shock-wave lithotripsy for cholesteral gallstones. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:93–99.
- [262] Rabenstein T, Radespiel-Troger M, Hopfner L, Benninger J, Farnbacher M, Greess H, et al. Ten years experience with piezoelectric extracorporeal shockwave lithotripsy of gallbladder stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:629–639.
- [263] Venneman NG, van Berge-Henegouwen GP, Portincasa P, Stolk MF, Vos A, Plaisier PW, et al. Absence of apolipoprotein E4 genotype, good gallbladder motility and presence of solitary stones delay rather than prevent gallstone recurrence after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Hepatol* 2001;35: 10–16.
- [264] O'Donnell LD, Heaton KW. Recurrence and re-recurrence of gallstones after medical dissolution: a longterm follow up. *Gut* 1988;29:655–658.
- [265] Carrilho-Ribeiro L, Pinto-Correia A, Velosa J, Carneiro De Moura M. A tenyear prospective study on gallbladder stone recurrence after successful extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Scand J Gastroenterol* 2006;41: 338–342.
- [266] Gurusamy KS, Davidson BR. Gallstones. *BMJ* 2014;348:g2669.
- [267] Adamek HE, Rochlitz C, von Bubnoff AC, Schilling D, Riemann JF. Predictions and associations of cholecystectomy in patients with cholecystolithiasis treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Dig Dis Sci* 2004;49: 1938–1942.
- [268] Venneman NG, Besselink MG, Keulemans YC, van Berge Henegouwen GP, Boermeester MA, Broeders IA, et al. Ursodeoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy. *Hepatology* 2006;43:1276–1283.
- [269] Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 1992;326:1582–1586.
- [270] Glambek I, Arnesjo B, Soreide O. Correlation between gallstones and abdominal symptoms in a random population. Results from a screening study. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:277–281.
- [271] Kennedy TM, Jones RH. Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. *Br J Surg* 2000;87:1658–1663.
- [272] Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyor MP, Hersh T. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med* 1984;101:171–175.
- [273] Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, Matsuzaki Y, Shoda J, Tanaka N, et al. Longterm ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology* 1999;30:6–13.
- [274] Salman B, Yuksel O, Irkorucu O, Akyurek N, Tezcaner T, Dogan I, et al. Urgent laparoscopic cholecystectomy is the best management for biliary colic. A prospective randomized study of 75 cases. *Dig Surg* 2005;22: 95–99.
- [275] Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for uncomplicated biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD007196.
- [276] Thornell E, Jansson R, Svanvik J. Indomethacin intravenously – a new way for effective relief of biliary pain: a double-blind study in man. *Surgery* 1981;90:468–472.
- [277] Thornell E, Nilsson B, Jansson R, Svanvik J. Effect of short-term indomethacin treatment on the clinical course of acute obstructive cholecystitis. *Eur J Surg* 1991;157:127–130.
- [278] Colli A, Conte D, Valle SD, Sciola V, Fraquelli M. Meta-analysis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs in biliary colic. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1370–1378.
- [279] Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D, Kirimlidis J, Markantas A, Garyfallos A. Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113:225–231.
- [280] Kumar A, Deed JS, Bhasin B, Kumar A, Thomas S. Comparison of the effect of diclofenac with hyoscine-N-butylbromide in the symptomatic treatment of acute biliary colic. *ANZ J Surg* 2004;74:573–576.
- [281] Schmieder G, Stankov G, Zerle G, Schinzel S, Brune K. Observer-blind study with metamizole versus tramadol and butylscopolamine in acute biliary colic pain. *Arzneimittelforschung* 1993;43:1216–1221.
- [282] Hassel B. Treatment of biliary colic with nitroglycerin. *Lancet* 1993; 342: 1305.
- [283] Staritz M, Poralla T, Manns M, Meyer zum Büschenfelde KH. Effect of modern analgesic drugs (tramadol, pentazocine, and buprenorphine) on the bile duct sphincter in man. *Gut* 1986;27:567–569.
- [284] Cuet JC, Dapigny M, Ajmi S, Larpent JL, Lunaud B, Ferrier C, et al. Effects of buprenorphine on motor activity of the sphincter of Oddi in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:203–204.
- [285] Wu SD, Zhang ZH, Jin JZ, Kong J, Wang W, Zhang Q, et al. Effects of narcotic analgesic drugs on human Oddi's sphincter motility. *World J Gastroenterol* 2004;10:2901–2904.
- [286] Kanafani ZA, Khalife N, Kanj SS, Araj GF, Khalifeh M, Sharara AI. Antibiotic use in acute cholecystitis: practice patterns in the absence of evidencebased guidelines. *J Infect* 2005;51:128–134.
- [287] Mazeh H, Mizrahi I, Dior U, Simanovsky N, Shapiro M, Freund HR, et al. Role of antibiotic therapy in mild acute calculus cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. *World J Surg* 2012;36:1750–1759.
- [288] Westphal JF, Brogard JM. Biliary tract infections: a guide to drug treatment. *Drugs* 1999;57:81–91.
- [289] Barak O, Elazary R, Appelbaum L, Rivkind A, Almog G. Conservative treatment for acute cholecystitis: clinical and radiographic predictors of failure. *Isr Med Assoc J* 2009;11:739–743.
- [290] 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.
- [291] Festi D, Reggiani ML, Attili AF, Loria P, Pazzi P, Scafoli E, et al. Natural history of gallstone disease: expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:719–724.
- [292] Strasberg SM, Clavien PA. Overview of therapeutic modalities for the treatment of gallstone diseases. *Am J Surg* 1993;165:420–426.
- [293] Bates T, Ebbs SR, Harrison M, A'Hern RP. Influence of cholecystectomy on symptoms. *Br J Surg* 1991;78:964–967.
- [294] Qureshi MA, Burke PE, Brindley NM, Leahy AL, Osborne DH, Broe PJ, et al. Post-cholecystectomy symptoms after laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:349–353.

- [295] Plaisier PW, van der Hul RL, Nijs HG, den Toom R, Terpstra OT, Bruining HA. The course of biliary and gastrointestinal symptoms after treatment of uncomplicated symptomatic gallstones: results of a randomized study comparing extracorporeal shock wave lithotripsy with conventional cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 1994;89:739-744.
- [296] Lublin M, Crawford DL, Hiatt JR, Phillips EH. Symptoms before and after laparoscopic cholecystectomy for gallstones. *Am Surg* 2004;70:863-866.
- [297] Lamberts MP, Den Oudsten BL, Keus F, De Vries J, van Laarhoven CJ, Westert GP, et al. Patient-reported outcomes of symptomatic cholelithiasis patients following cholecystectomy after at least 5 years of follow-up: a long-term prospective cohort study. *Surg Endosc* 2014;28:3443-3450.
- [298] Ransohoff DF, Gracie WA, Wolfenson LB, Neuhauser D. Prophylactic cholecystectomy or expectant management for silent gallstones. A decision analysis to assess survival. *Ann Intern Med* 1983;99:199-204.
- [299] Sonnenberg A, Derfus GA, Soergel KH. Lithotripsy versus cholecystectomy for management of gallstones. A decision analysis by Markov process. *Dig Dis Sci* 1991;36:949-956.
- [300] Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118:1591-1602.
- [301] Maringhini A, Moreau JA, Melton LJ, Hench VS, Zinsmeister AR, DiMaggio EP. Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies. An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 1987;107:30-35.
- [302] Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1402-1410.
- [303] Aucott JN, Cooper GS, Bloom AD, Aron DC. Management of gallstones in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1993;153:1053-1058.
- [304] Law CHL, McKay D, Tandan VR. Gallstone disease. In: McDonald JWD, Burroughs A, Feagan BG, editors. Evidence-based gastroenterology and child health. Oxford: Blackwell; 2004. p. 311-320.
- [305] Ashur H, Siegal B, Oland Y, Adam YG. Calcified gallbladder (porcelain gallbladder). *Arch Surg* 1978;113:594-596.
- [306] Towfigh S, McFadden DW, Cortina GR, Thompson JE, Tompkins RK, Chandler C, et al. Porcelain gallbladder is not associated with gallbladder carcinoma. *Am Surg* 2001;67:7-10.
- [307] Khan ZS, Livingston EH, Huerta S. Reassessing the need for prophylactic surgery in patients with porcelain gallbladder: case series and systematic review of the literature. *Arch Surg* 2011;146:1143-1147.
- [308] Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited. *Surgery* 2001;129:699-703.
- [309] Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA* 1983;250:2323-2326.
- [310] Lowenfels AB, Walker AM, Althaus DP, Townsend G, Domellof L. Gallstone growth, size, and risk of gallbladder cancer: an interracial study. *Int J Epidemiol* 1989;18:50-54.
- [311] Cariati A, Piromalli E, Cetta F. Gallbladder cancers: associated conditions, histological types, prognosis, and prevention. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:562-569.
- [312] Jain K, Mohapatra T, Das P, Misra MC, Gupta SD, Ghosh M, et al. Sequential occurrence of preneoplastic lesions and accumulation of loss of heterozygosity in patients with gallbladder stones suggest causal association with gallbladder cancer. *Ann Surg* 2014;260:1073-1080.
- [313] Lowenfels AB, Lindstrom CG, Conway MJ, Hastings PR. Gallstones and risk of gallbladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985;75:77-80.
- [314] Chen CY, Lu CL, Chang FY, Lee SD. Risk factors for gallbladder polyps in the Chinese population. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2066-2068.
- [315] Okamoto M, Okamoto H, Kitahara F, Kobayashi K, Karikome K, Miura K, et al. Ultrasonographic evidence of association of polyps and stones with gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94:446-450.
- [316] Myers RP, Shaffer EA, Beck PL. Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management. *Can J Gastroenterol* 2002;16:187-194.
- [317] Heyder N, Gunter E, Giedl J, Obenaus A, Hahn EG. Polypoid Läsionen der Gallenblase. *Dtsch Med Wochenschr* 1990;115:243-247.
- [318] Jorgensen T, Jensen KH. Polyps in the gallbladder. A prevalence study. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:281-286.
- [319] Persley KM. Gallbladder polyps. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8:105-108.
- [320] Yang HL, Sun YG, Wang Z. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery. *Br J Surg* 1992;79:227-229.
- [321] Mainprize KS, Gould SW, Gilbert JM. Surgical management of polypoid lesions of the gallbladder. *Br J Surg* 2000;87:414-417.
- [322] Terzi C, Sokmen S, Seckin S, Albayrak L, Ugurlu M. Polypoid lesions of the gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications. *Surgery* 2000;127:622-627.
- [323] Lee KF, Wong J, Li JC, Lai PB. Polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Surg* 2004;188:186-190.
- [324] Wiles R, Varadpande M, Muly S, Webb J. Growth rate and malignant potential of small gallbladder polyps - systematic review of evidence. *Surgeon* 2014;12:221-226.
- [325] Colecchia A, Larocca A, Scaiole E, Bacchi-Reggiani ML, Di Biase AR, Azzaroli F, et al. Natural history of small gallbladder polyps is benign: evidence from a clinical and pathogenetic study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:624-629.
- [326] Azuma T, Yoshikawa T, Araida T, Takasaki K. Differential diagnosis of polypoid lesions of the gallbladder by endoscopic ultrasonography. *Am J Surg* 2001;181:65-70.
- [327] Sugiyama M, Atomi Y, Yamato T. Endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of polypoid gall bladder lesions: analysis in surgical and follow up series. *Gut* 2000;46:250-254.
- [328] Buckles DC, Lindor KD, Larusso NF, Petrovic LM, Gores GJ. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1138-1142.
- [329] Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, Smyrk TC, Abraham SC. Prevalence and risk factors for gallbladder neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Am J Surg Pathol* 2007;31:907-913.
- [330] Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008;48:598-605.
- [331] Koga A, Watanabe H, Fukuyama T. Diagnosis and operative indication for polypoid lesions of the gallbladder. *Arch Surg* 1988;123:26-29.
- [332] Kubota K, Bandai Y, Noie T, Ishizaki Y, Teruya M, Makuuchi M. How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy? *Surgery* 1995;117:481-487.
- [333] Nürnberg D, Ignee A, Dietrich CF. Aktueller Stand der Sonographie in der Gastroenterologie. Biliopankreatisches System. *Med Klinik* 2007;102: 112-126.
- [334] Kao LS, Flowers C, Flum DR. Prophylactic cholecystectomy in transplant patients: a decision analysis. *J Gastrointest Surg* 2005;9:965-972.
- [335] Milas M, Ricketts RR, Amerson JR, Kanter K. Management of biliary tract stones in heart transplant patients. *Ann Surg* 1996;223:747-756.
- [336] Lord RV, Ho S, Coleman MJ, Spratt PM. Cholecystectomy in cardiothoracic organ transplant recipients. *Arch Surg* 1998;133:73-79.
- [337] Gupta D, Sakorafas GH, McGregor CG, Harmsen WS, Farnell MB. Management of biliary tract disease in heart and lung transplant patients. *Surgery* 2000;128:641-649.
- [338] Richardson WS, Surowiec WJ, Carter KM, Howell TP, Mehra MR, Bowen JC. Gallstone disease in heart transplant recipients. *Ann Surg* 2003;237: 273-276.
- [339] Kilic A, Sheer A, Shah AS, Russell SD, Gourin CG, Lidor AO. Outcomes of cholecystectomy in US heart transplant recipients. *Ann Surg* 2013;258: 312-317.
- [340] Kao LS, Kuhr CS, Flum DR. Should cholecystectomy be performed for asymptomatic cholelithiasis in transplant patients? *J Am Coll Surg* 2003;197:302-312.
- [341] Berndt H, Nürnberg D, Pannwitz H. Prävalenz der Cholelithiasis. Ergebnisse einer epidemiologischen Studie mittels Sonographie in der DDR. *Z Gastroenterol* 1989;27:662-666.

Клинические рекомендации

- [342] Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Nagakura S, Watanabe H, Hatakeyama K. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg* 2001;88:675–678.
- [343] Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:256–260.
- [344] Lamberts MP, Kievit W, Ozdemir C, Westert GP, van Laarhoven CJ, Drenth JP. Value of EGD in patients referred for cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015; 82:24–31.
- [345] Van Gelder FE, de Graaff JC, van Wolfswinkel L, van Klei WA. Preoperative testing in noncardiac surgery patients: a survey amongst European anaesthesiologists. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:465–470.
- [346] Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:92–137.
- [347] Wiencek RG, Weaver DW, Bouwman DL, Sachs RJ. Usefulness of selective preoperative chest x-ray films. A prospective study. *Am Surg* 1987;53: 396–398.
- [348] Wood RA, Hoekelman RA. Value of the chest X-ray as a screening test for elective surgery in children. *Pediatrics* 1981;67:447–452.
- [349] Joo HS, Wong J, Naik VN, Savodelli GL. The value of screening preoperative chest x-rays: a systematic review. *Can J Anaesth* 2005;52: 568–574.
- [350] De Hert S, Imberger G, Carlisle J, Diemunsch P, Fritsch G, Moppett I, et al. Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:684–722.
- [351] American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. Practice advisory for preanesthesia evaluation: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology* 2002;96:485–496.
- [352] Ghirardo SF, Mohan I, Gomensoro A, Chorost MI. Routine preoperative typing and screening: a safeguard or a misuse of resources. *JSLs* 2010;14: 395–398.
- [353] Czoski-Murray C, Lloyd Jones M, McCabe C, Claxton K, Oluboyede Y, Roberts J, et al. What is the value of routinely testing full blood count, electrolytes and urea, and pulmonary function tests before elective surgery in patients with no apparent clinical indication and in subgroups of patients with common comorbidities: a systematic review of the clinical and cost-effective literature. *Health Technol Assess* 2012;16:1–159.
- [354] Ahmad NZ. Routine testing of liver function before and after elective laparoscopic cholecystectomy: is it necessary? *JSLs* 2011;15:65–69.
- [355] Sharara AI, Mansour NM, El-Hakam M, Ghaith O, El Halabi M. Duration of pain is correlated with elevation in liver function tests in patients with symptomatic choledocholithiasis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8: 1077–1082.
- [356] Van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Bollen TL, Fischer K, Nieuwenhuijs VB, et al. Prediction of common bile duct stones in the earliest stages of acute biliary pancreatitis. *Endoscopy* 2011;43:8–13.
- [357] 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;22:1620–1624.
- [358] Hüttl TP, Hrdina C, Krämlich HJ, Schildberg FW, Meyer G. Gallstone surgery in German university hospitals. Development, complications and changing strategies. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:410–417.
- [359] Jakob J, Hinzpeter M, Weiss C, Weiss J, Schlüter M, Post S, et al. Evaluation of data on surgical complications after cholecystectomy submitted to a nationwide quality assurance program (BQS) in Germany. *Chirurg* 2010;81:563–567.
- [360] Ludwig K, Köckerling F, Hohenberger W, Lorenz D. Die chirurgische Therapie der Cholecysto-/Choledocholithiasis. Ergebnisse einer deutschlandweiten Umfrage an 859 Kliniken mit 123.090 Cholecystektomien. *Chirurg* 2001;72:1171–1178.
- [361] Velanovich V, Morton JM, McDonald M, Orlando R, Maupin G, Traverso LW. Analysis of the SAGES outcomes initiative cholecystectomy registry. *Surg Endosc* 2006;20:43–50.
- [362] Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus small-incision cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006229.
- [363] Huang SM, Wu CW, Lui WY, P'Eng FK. A prospective randomised study of laparoscopic v. open cholecystectomy in aged patients with cholecystolithiasis. *S Afr J Surg* 1996;34:177–179.
- [364] Putensen-Himmer G, Putensen C, Lammer H, Lingnau W, Aigner F, Benzer H. Comparison of postoperative respiratory function after laparoscopy or open laparotomy for cholecystectomy. *Anesthesiology* 1992;77:675–680.
- [365] Agnifili A, Verzaro R, Colangeli A, Debernardinis G, Ibi I. Perioperative pulmonary-function, pain and stress-response after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy – comparison between laparoscopy and laparotomy. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 1993;2:283–288.
- [366] Coelho JC, de Araujo RP, Marchesini JB, Coelho IC, de Araujo LR. Pulmonary function after cholecystectomy performed through Kocher's incision, a mini-incision, and laparoscopy. *World J Surg* 1993;17:544–546.
- [367] Garcia-Caballero M, Vara-Thorbeck C. The evolution of postoperative ileus after laparoscopic cholecystectomy. A comparative study with conventional cholecystectomy and sympathetic blockade treatment. *Surg Endosc* 1993;7:416–419.
- [368] Trondsen E, Reiertsen O, Andersen OK, Kjaersgaard P. Laparoscopic and open cholecystectomy. A prospective, randomized study. *Eur J Surg* 1993;159:217–221.
- [369] Berggren U, Gordh T, Grama D, Haglund U, Rastad J, Arvidsson D. Laparoscopy versus open cholecystectomy: hospitalization, sick leave, analgesia and trauma responses. *Br J Surg* 1994;81:1362–1365.
- [370] Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, Giudice G, Cuffari S, Bordone N, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994;41:471–476.
- [371] Kjaersgaard P, Reiertsen O, Trondsen E, Rosseland AR, Larsen S. Comparison of sequential and fixed-sample designs in a controlled clinical trial with laparoscopic versus conventional cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:854–858.
- [372] Milheiro A, Sousa FC, Manso EC, Leitao F. Metabolic responses to cholecystectomy: open vs. laparoscopic approach. *J Laparoendosc Surg* 1994;4:311–317.
- [373] Dauleh MI, Rahman S, Townell NH. Open versus laparoscopic cholecystectomy: a comparison of postoperative temperature. *J R Coll Surg Edinb* 1995;40:116–118.
- [374] Essen P, Thorell A, McNurlan MA, Anderson S, Ljungqvist O, Wernerman J, et al. Laparoscopic cholecystectomy does not prevent the postoperative protein catabolic response in muscle. *Ann Surg* 1995;222:36–42.
- [375] Koprulu G, Esen F, Pembeci K, Denkel T. Pulmonary mechanics during laparoscopic surgery. *Adv Exp Med Biol* 1996;388:643–646.
- [376] Ortega AE, Peters JH, Incarbone R, Estrada L, Ehsan A, Kwan Y, et al. A prospective randomized comparison of the metabolic and stress hormonal responses of laparoscopic and open cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1996;183:249–256.
- [377] Rovina N, Bouros D, Tzanakis N, Velegrakis M, Kandilakis S, Vlasserou F, et al. Effects of laparoscopic cholecystectomy on global respiratory muscle strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:458–461.
- [378] Gal I, Roth E, Lantos J, Varga G, Jaberansari MT. Inflammatory mediators and surgical trauma regarding laparoscopic access: free radical mediated reactions. *Acta Chir Hung* 1997;36:97–99.
- [379] Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. *Br J Surg* 1997;84:467–471.

- [380] Bellon JM, Manzano L, Larrad A, Honduvilla GN, Bujan J, Alvarez-Mon M. Endocrine and immune response to injury after open and laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg* 1998;83:24-27.
- [381] Chumillas MS, Ponce JL, Delgado F, Viciano V. Pulmonary function and complications after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Surg* 1998;164:433-437.
- [382] Engin A, Bozkurt BS, Ersoy E, Oguz M, Gokcora N. Stress hyperglycemia in minimally invasive surgery. *Surg Laparosc Endosc* 1998;8:435-437.
- [383] Lujan JA, Sanchez-Bueno F, Parrilla P, Robles R, Torralba JA, Gonzalez-Coste R. Laparoscopic vs. open cholecystectomy in patients aged 65 and older. *Surg Laparosc Endosc* 1998;8:208-210.
- [384] Volpino P, Cangemi V, D'Andrea N, Cangemi B, Piat G. Hemodynamic and pulmonary changes during and after laparoscopic cholecystectomy. A comparison with traditional surgery. *Surg Endosc* 1998;12:119-123.
- [385] Chaudhary D, Verma GR, Gupta R, Bose SM, Ganguly NK. Comparative evaluation of the inflammatory mediators in patients undergoing laparoscopic versus conventional cholecystectomy. *Aust N Z J Surg* 1999;69:369-372.
- [386] Lausten SB, Ibrahim TM, El-Sefi T, Jensen LS, Gesser B, Larsen CG, et al. Systemic and cell-mediated immune response after laparoscopic and open cholecystectomy in patients with chronic liver disease. A randomized, prospective study. *Dig Surg* 1999;16:471-477.
- [387] Le Blanc-Louvry I, Coquerel A, Koning E, Maillot C, Ducrotte P. Operative stress response is reduced after laparoscopic compared to open cholecystectomy: the relationship with postoperative pain and ileus. *Dig Dis Sci* 2000;45:1703-1713.
- [388] Coskun I, Hatipoglu AR, Topaloglu A, Yoruk Y, Yalcinkaya S, Caglar T. Laparoscopic versus open cholecystectomy: effect on pulmonary function tests. *Hepatogastroenterology* 2000;47:341-342.
- [389] Demirer S, Karadayi K, Simsek S, Erverdi N, Bumin C. Comparison of postoperative acute-phase reactants in patients who underwent laparoscopic v open cholecystectomy: a randomized study. *J Laparosc Adv Surg Tech A* 2000;10:249-252.
- [390] Hendolin HI, Paakonon ME, Alhava EM, Tarvainen R, Kempainen T, Lahtinen P. Laparoscopic or open cholecystectomy: a prospective randomised trial to compare postoperative pain, pulmonary function, and stress response. *Eur J Surg* 2000;166:394-399.
- [391] Mimica Z, Biocic M, Bacic A, Banovic I, Tocilj J, Radonic V, et al. Laparoscopic and laparotomy cholecystectomy: a randomized trial comparing postoperative respiratory function. *Respiration* 2000;67:153-158.
- [392] Prisco D, De Gaudio AR, Carla R, Gori AM, Fedi S, Cella AP, et al. Video-laparoscopic cholecystectomy induces a hemostasis activation of lower grade than does open surgery. *Surg Endosc* 2000;14:170-174.
- [393] Galizia G, Prizio G, Lieto E, Castellano P, Pelosio L, Imperatore V, et al. Hemodynamic and pulmonary changes during open, carbon dioxide pneumoperitoneum and abdominal wall-lifting cholecystectomy. A prospective, randomized study. *Surg Endosc* 2001;15:477-483.
- [394] Hasukic S, Mesic D, Dizdarevic E, Keser D, Hadziselimovic S, Bazardzanovic M. Pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16:163-165.
- [395] Zulfikaroglu B, Koc M, Soran A, Isman FK, Cinel I. Evaluation of oxidative stress in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Today* 2002;32:869-874.
- [396] Luo K, Li JS, Li LT, Wang KH, Shun JM. Operative stress response and energy metabolism after laparoscopic cholecystectomy compared to open surgery. *World J Gastroenterol* 2003;9:847-850.
- [397] Bukan MH, Bukan N, Kaymakcioglu N, Tufan T. Effects of open vs. laparoscopic cholecystectomy on oxidative stress. *Tohoku J Exp Med* 2004;202:51-56.
- [398] Bosch F, Wehrman U, Saeger HD, Kirch W. Laparoscopic or open conventional cholecystectomy: clinical and economic considerations. *Eur J Surg* 2002;168:270-277.
- [399] Shea JA, Healey MJ, Berlin JA, Clarke JR, Malet PF, Staroscik RN, et al. Mortality and complications associated with laparoscopic cholecystectomy. A meta-analysis. *Ann Surg* 1996;224:609-620.
- [400] Ludwig K, Bernhardt B, Wilhelm L, Czarnetzki HD. Gallenwegsverletzungen bei laparoskopischer Cholezystektomie. *Viszeralchirurgie* 2002;37:61-66.
- [401] AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014. 12/1 – Cholezystektomie. Qualitätsindikatoren. Göttingen 2015:1-53.
- [402] Schiedeck TH, Schulte T, Gunarsson R, Bruch HP. Laparoskopische Cholezystektomie bei akuter Cholezystitis. *Minimal Invasive Chirurgie* 1997;6:48-51.
- [403] Kiviluoto T, Siren J, Luukkonen P, Kivilaakso E. Randomised trial of laparoscopic versus open cholecystectomy for acute and gangrenous cholecystitis. *Lancet* 1998;31:321-325.
- [404] Johansson M, Thune A, Nelvin L, Stiernstam M, Westman B, Lundell L. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Br J Surg* 2005;92:44-49.
- [405] Desai DC, Smink RD. Mirizzi syndrome type II: is laparoscopic cholecystectomy justified? *JLS* 1997;1:237-239.
- [406] Yeh CN, Jan YY, Chen MF. Laparoscopic treatment for Mirizzi syndrome. *Surg Endosc* 2003;17:1573-1578.
- [407] de Goede B, Klitsie PJ, Hagen SM, van Kempen BJ, Spronk S, Metselaar HJ, et al. Meta-analysis of laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with liver cirrhosis and symptomatic cholelithiasis. *Br J Surg* 2013;100:209-216.
- [408] Currò G, Iapichino G, Melita G, Lorenzini C, Cucinotta E. Laparoscopic cholecystectomy in Child-Pugh class C cirrhotic patients. *JLS* 2005;9:311-315.
- [409] Delis S, Bakoyiannis A, Madariaga J, Bramis J, Tassopoulos N, Dervenis C. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients: the value of MELD score and Child-Pugh classification in predicting outcome. *Surg Endosc* 2010;24:407-412.
- [410] Machado NO. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotics. *JLS* 2012;16:392-400.
- [411] Conway JD, Russo MW, Shrestha R. Endoscopic stent insertion into the gallbladder for symptomatic gallbladder disease in patients with end-stage liver disease. *Gastrointest Endosc* 2005;61:32-36.
- [412] Barkun JS, Barkun AN, Sampalis JS, Fried G, Taylor B, Wexler MJ, et al. Randomised controlled trial of laparoscopic versus mini cholecystectomy. The McGill Gallstone Treatment Group. *Lancet* 1992;340:1116-1119.
- [413] Kunz R, Orth K, Vogel J, Steinacker JM, Meitingner A, Bruckner U, et al. Laparoskopische Cholezystektomie versus Mini-Lap-Cholezystektomie. *Chirurg* 1992;63:291-295.
- [414] Tate JJ, Lau WY, Leung KL, Li AK. Laparoscopic versus mini-incision cholecystectomy. *Lancet* 1993;341:1214-1215.
- [415] McMahon AJ, Russell IT, Baxter JN, Ross S, Anderson JR, Morran CG, et al. Laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy: a randomised trial. *Lancet* 1994;343:135-138.
- [416] Redmond HP, Watson RW, Houghton T, Condon C, Watson RG, Bouchier-Hayes D. Immune function in patients undergoing open vs laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1994;129:1240-1246.
- [417] McGinn FP, Miles AJ, Uglow M, Ozmen M, Terzi C, Humby M. Randomized trial of laparoscopic cholecystectomy and mini-cholecystectomy. *Br J Surg* 1995;82:1374-1377.
- [418] Majeed AW, Troy G, Nicholl JP, Smythe A, Reed MW, Stoddard CJ, et al. Randomised, prospective, single-blind comparison of laparoscopic versus small-incision cholecystectomy. *Lancet* 1996;347:989-994.
- [419] Bruce DM, Smith M, Walker CB, Heys SD, Binnie NR, Gough DB, et al. Minimal access surgery for cholelithiasis induces an attenuated acute phase response. *Am J Surg* 1999;178:232-234.
- [420] Ros A, Gustafsson L, Krook H, Nordgren CE, Thorell A, Wallin G, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus mini-laparotomy cholecystectomy: a prospective, randomized, single-blind study. *Ann Surg* 2001;234:741-749.
- [421] Srivastava A, Srinivas G, Misra MC, Pandav CS, Seenu V, Goyal A. Costeffectiveness analysis of laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy for gallstone disease. A randomized trial. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17:497-502.

Клинические рекомендации

- [422] Grande M, Tucci GF, Adorasio O, Barini A, Rulli F, Neri A, et al. Systemic acute-phase response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16:313–316.
- [423] Gurusamy KS, Vaughan J, Rossi M, Davidson BR. Fewer-than-four ports versus four ports for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD007109.
- [424] Gurusamy KS, Vaughan J, Ramamoorthy R, Fusai G, Davidson BR. Miniports versus standard ports for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006804.
- [425] Allemann P, Demartines N, Schafer M. Remains of the day: biliary complications related to single-port laparoscopic cholecystectomy. *World J Gastroenterol* 2014;20:843–851.
- [426] Sanabria A, Dominguez LC, Valdivieso E, Gomez G. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005265.
- [427] Guzman-Valdivia G. Routine administration of antibiotics to patients suffering accidental gallbladder perforation during laparoscopic cholecystectomy is not necessary. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008;18:547–550.
- [428] Ford JA, Soop M, Du J, Loveday BP, Rodgers M. Systematic review of intraoperative cholangiography in cholecystectomy. *Br J Surg* 2012;99:160–167.
- [429] Tornqvist B, Stromberg C, Persson G, Nilsson M. Effect of intended intraoperative cholangiography and early detection of bile duct injury on survival after cholecystectomy: population based cohort study. *BMJ* 2012;345:e6457.
- [430] Iranmanesh P, Frossard JL, Mugnier-Konrad B, Morel P, Majno P, Nguyen-Tang T, et al. Initial cholecystectomy vs sequential common duct endoscopic assessment and subsequent cholecystectomy for suspected gallstone migration: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:137–144.
- [431] Tumer AR, Yuksek YN, Yasti AC, Gozalan U, Kama NA. Dropped gallstones during laparoscopic cholecystectomy: the consequences. *World J Surg* 2005;29:437–440.
- [432] Woodfield JC, Rodgers M, Windsor JA. Peritoneal gallstones following laparoscopic cholecystectomy: incidence, complications, and management. *Surg Endosc* 2004;18:1200–1207.
- [433] Pazouki A, Abdollahi A, Mehrabi Bahar M, Jangjoo A, Pezeshki Rad M, Aliakbarian M, et al. Evaluation of the incidence of complications of lost gallstones during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014;24:213–215.
- [434] Vaughan J, Gurusamy KS, Davidson BR. Day-surgery versus overnight stay surgery for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD006798.
- [435] Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD005440.
- [436] Madan AK, Aliabadi-Wahle S, Tesi D, Flint LM, Steinberg SM. How early is early laparoscopic treatment of acute cholecystitis? *Am J Surg* 2002;183:232–236.
- [437] Hatzidakis AA, Prassopoulos P, Petinarakis I, Sanidas E, Chrysos E, Chalkiadakis G, et al. Acute cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy vs conservative treatment. *Eur Radiol* 2002;12:1778–1784.
- [438] Vetrhus M, Soreide O, Nesvik I, Sondena K. Acute cholecystitis: delayed surgery or observation. A randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:985–990.
- [439] Schwesinger WH, Sirinek KR, Strodel WE. Laparoscopic cholecystectomy for biliary tract emergencies: state of the art. *World J Surg* 1999;23:334–342.
- [440] 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;258:385–393.
- [441] Wilson RG, Macintyre IM, Nixon SJ, Saunders JH, Varma JS, King PM. Laparoscopic cholecystectomy as a safe and effective treatment for severe acute cholecystitis. *BMJ* 1992;305:394–396.
- [442] Bedirli A, Sakrak O, Sozuer EM, Kerek M, Guler I. Factors effecting the complications in the natural history of acute cholecystitis. *Hepato-gastroenterology* 2001;48:1275–1278.
- [443] Clavien PA, Richon J, Burgan S, Rohner A. Gallstone ileus. *Br J Surg* 1990;77:737–742.
- [444] Reinders JS, Goud A, Timmer R, Kruyt PM, Witteman BJ, Smakman N, et al. Early laparoscopic cholecystectomy improves outcomes after endoscopic sphincterotomy for choledochocystolithiasis. *Gastroenterology* 2010;138:2315–2320.
- [445] McAlister VC, Davenport E, Renouf E. Cholecystectomy deferral in patients with endoscopic sphincterotomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006233.
- [446] Elshaer M, Gravante G, Thomas K, Sorge R, Al-Hamali S, Ebdewi H. Subtotal cholecystectomy for “difficult gallbladders”: systematic review and metaanalysis. *JAMA Surg* 2015;150:159–168.
- [447] Melloul E, Denys A, Demartines N, Calmes JM, Schafer M. Percutaneous drainage versus emergency cholecystectomy for the treatment of acute cholecystitis in critically ill patients: does it matter? *World J Surg* 2011;35:826–833.
- [448] Gurusamy KS, Rossi M, Davidson BR. Percutaneous cholecystostomy for high-risk surgical patients with acute calculous cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD007088.
- [449] Yeo CS, Tay VW, Low JK, Woon WW, Punamiya SJ, Shelat VG. Outcomes of percutaneous cholecystostomy and predictors of eventual cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016;23:65–73.
- [450] Chang YR, Ahn YJ, Jang JY, Kang MJ, Kwon W, Jung WH, et al. Percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in patients with high comorbidity and re-evaluation of treatment efficacy. *Surgery* 2014;155:615–622.
- [451] McKay A, Abulfaraj M, Lipschitz J. Short- and long-term outcomes following percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in high-risk patients. *Surg Endosc* 2012;26:1343–1351.
- [452] Itoi T, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic gallbladder drainage for management of acute cholecystitis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1038–1045.
- [453] Lill S, Rantala A, Vahlberg T, Gronroos JM. Elective laparoscopic cholecystectomy: the effect of age on conversions, complications and long-term results. *Dig Surg* 2011;28:205–209.
- [454] Kim HO, Yun JW, Shin JH, Hwang SI, Cho YK, Son BH, et al. Outcome of laparoscopic cholecystectomy is not influenced by chronological age in the elderly. *World J Gastroenterol* 2009;15:722–726.
- [455] Kuy S, Sosa JA, Roman SA, Desai R, Rosenthal RA. Age matters: a study of clinical and economic outcomes following cholecystectomy in elderly Americans. *Am J Surg* 2011;201:789–796.
- [456] Kuwabara K, Matsuda S, Fushimi K, Ishikawa KB, Horiguchi H, Fujimori K. Relationships of age, cholecystectomy approach and timing with the surgical and functional outcomes of elderly patients with cholecystitis. *Int J Surg* 2011;9:392–399.
- [457] Vracko J, Markovic S, Wiechel KL. Conservative treatment versus endoscopic sphincterotomy in the initial management of acute cholecystitis in elderly patients at high surgical risk. *Endoscopy* 2006;38:773–778.
- [458] Eikermann M, Siegel R, Broeders I, Dziri C, Fingerhut A, Gutt C, et al. Prevention and treatment of bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: the Clinical Practice Guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2012;26:3003–3039.
- [459] Flum DR, Cheadle A, Prela C, Dellinger EP, Chan L. Bile duct injury during cholecystectomy and survival in medicare beneficiaries. *JAMA* 2003;290:2168–2173.
- [460] Bujanda L, Calvo MM, Cabriada JL, Orive V, Capelastegui A. MRCP in the diagnosis of iatrogenic bile duct injury. *NMR Biomed* 2003;16:475–478.
- [461] Khalid TR, Casillas VJ, Montalvo BM, Centeno R, Levi JU. Using MR cholangiopancreatography to evaluate iatrogenic bile duct injury. *Am J Roentgenol* 2001;177:1347–1352.
- [462] Chaudhary A, Negi SS, Puri SK, Narang P. Comparison of magnetic resonance cholangiography and percutaneous transhepatic cholangiography in the evaluation of bile duct strictures after cholecystectomy. *Br J Surg* 2002;89:433–436.

- [463] Ragozzino A, De Ritis R, Mosca A, Iaccarino V, Imbriaco M. Value of MR cholangiography in patients with iatrogenic bile duct injury after cholecystectomy. *Am J Roentgenol* 2004;183:1567–1572.
- [464] Yeh TS, Jan YY, Tseng JH, Hwang TL, Jeng LB, Chen MF. Value of magnetic resonance cholangiopancreatography in demonstrating major bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1999;86: 181–184.
- [465] Cieszanowski A, Stadnik A, Lezak A, Maj E, Zieniewicz K, Rowinska-Berman K, et al. Detection of active bile leak with Gd-EOB-DTPA enhanced MR cholangiography: comparison of 20–25 min delayed and 60–180 min delayed images. *Eur J Radiol* 2013;82:2176–2182.
- [466] Kantarci M, Pirimoglu B, Karabulut N, Bayraktutan U, Ogul H, Ozturk G, et al. Non-invasive detection of biliary leaks using Gd-EOB-DTPA-enhanced MR cholangiography: comparison with T2-weighted MR cholangiography. *Eur Radiol* 2013;23:2713–2722.
- [467] Alegre Castellanos A, Molina Granados JF, Escribano Fernandez J, Gallardo Munoz I, Trivino Tarradas Fde A. Early phase detection of bile leak after hepatobiliary surgery: value of Gd-EOB-DTPA-enhanced MR cholangiography. *Abdom Imaging* 2012;37:795–802.
- [468] Salvolini L, Urbinati C, Valeri G, Ferrara C, Giovagnoni A. Contrast-enhanced MR cholangiography (MRCP) with GD-EOB-DTPA in evaluating biliary complications after surgery. *Radiol Med* 2012;117:354–368.
- [469] Barkun JS, Fried GM, Barkun AN, Sigman HH, Hinchey EJ, Garzon J, et al. Cholecystectomy without operative cholangiography. Implications for common bile duct injury and retained common bile duct stones. *Ann Surg* 1993;218:371–379.
- [470] Prat F, Pelletier G, Ponchon T, Fritsch J, Meduri B, Boyer J, et al. What role can endoscopy play in the management of biliary complications after laparoscopic cholecystectomy? *Endoscopy* 1997;29:341–348.
- [471] Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery (E.A.E.S.). Diagnosis and treatment of common bile duct stones (CBDS). Results of a consensus development conference. *Surg Endosc* 1998;12: 856–864.
- [472] Caputo L, Aitken DR, Mackett MC, Robles AE. Iatrogenic bile duct injuries. The real incidence and contributing factors - implications for laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 1992;58:766–771.
- [473] Russell JC, Walsh SJ, Mattie AS, Lynch JT. Bile duct injuries, 1989–1993. A statewide experience. Connecticut Laparoscopic Cholecystectomy Registry. *Arch Surg* 1996;131:382–388.
- [474] Van de Sande S, Bossens M, Parmentier Y, Gigot JF. National survey on cholecystectomy related bile duct injury - public health and financial aspects in Belgian hospitals - 1997. *Acta Chir Belg* 2003;103:168–180.
- [475] Krahenbuhl L, Sclabas G, Wenthe MN, Schafer M, Schlumpf R, Buchler MW. Incidence, risk factors, and prevention of biliary tract injuries during laparoscopic cholecystectomy in Switzerland. *World J Surg* 2001;25: 1325–1330.
- [476] Soderlund C, Frozanpor F, Linder S. Bile duct injuries at laparoscopic cholecystectomy: a single-institution prospective study. *Acute cholecystitis indicates an increased risk. World J Surg* 2005;29:987–993.
- [477] Southern SC. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. *N Engl J Med* 1991;324:1073–1078.
- [478] Z'Graggen K, Wehrli H, Metzger A, Buehler M, Frei E, Klaiber C. Complications of laparoscopic cholecystectomy in Switzerland. A prospective 3-year study of 10,174 patients. Swiss Association of Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery. *Surg Endosc* 1998;12:1303–1310.
- [479] Chuang KI, Corley D, Postlethwaite DA, Merchant M, Harris HW. Does increased experience with laparoscopic cholecystectomy yield more complex bile duct injuries? *Am J Surg* 2012;203:480–487.
- [480] Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholelithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006231.
- [481] Adamsen S, Hansen OH, Funch-Jensen P, Schulze S, Stage JG, Wara P. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: a prospective nationwide series. *J Am Coll Surg* 1997;184:571–578.
- [482] Downs SH, Black NA, Devlin HB, Royston CM, Russell RC. Systematic review of the effectiveness and safety of laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1996;78:241–323.
- [483] Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Small-incision versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholelithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004788.
- [484] Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1995; 180:101–125.
- [485] Neuhaus P, Schmidt SC, Hintze RE, Adler A, Veltzke W, Raakow R, et al. Classification and treatment of bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy. *Chirurg* 2000;71:166–173.
- [486] Bergman JJ, van den Brink GR, Rauws EA, de Wit L, Obertop H, Huijbregtse K, et al. Treatment of bile duct lesions after laparoscopic cholecystectomy. *Gut* 1996;38:141–147.
- [487] Bismuth H, Majno PE. Biliary strictures: classification based on the principles of surgical treatment. *World J Surg* 2001;25:1241–1244.
- [488] Way LW, Stewart L, Gantert W, Liu K, Lee CM, Whang K, et al. Causes and prevention of laparoscopic bile duct injuries: analysis of 252 cases from a human factors and cognitive psychology perspective. *Ann Surg* 2003;237: 460–469.
- [489] Iannelli A, Paineau J, Hamy A, Schneck AS, Schaaf C, Gugenheim J. Primary versus delayed repair for bile duct injuries sustained during cholecystectomy: results of a survey of the Association Francaise de Chirurgie. *HPB* 2013;15:611–616.
- [490] Dageforde LA, Landman MP, Feurer ID, Poulouse B, Pinson CW, Moore DE. A cost-effectiveness analysis of early vs late reconstruction of iatrogenic bile duct injuries. *J Am Coll Surg* 2012;214:919–927.
- [491] Al-Ghanniem R, Benjamin IS. Long-term outcome of hepaticojejunostomy with routine access loop formation following iatrogenic bile duct injury. *Br J Surg* 2002;89:1118–1124.
- [492] Gerritsen JJ. Benigne galwegstrictuur en galwegreconstructie. Proefschrift: Universiteit van Amsterdam; 1990.
- [493] Huang CS, Lein HH, Tai FC, Wu CH. Long-term results of major bile duct injury associated with laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003;17:1362–1367.
- [494] Landman MP, Feurer ID, Moore DE, Zaydfudim V, Pinson CW. The long-term effect of bile duct injuries on health-related quality of life: a meta-analysis. *HPB* 2013;15:252–259.
- [495] Borly L, Anderson IB, Bardram L, Christensen E, Sehested A, Kehlet H, et al. Preoperative prediction model of outcome after cholecystectomy for symptomatic gallstones. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1144–1152.
- [496] Luman W, Adams WH, Nixon SN, McIntyre IM, Hamer-Hodges D, Wilson G, et al. Incidence of persistent symptoms after laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Gut* 1996;39:863–866.
- [497] Okoro N, Patel A, Goldstein M, Narahari N, Cai Q. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis. *Gastrointest Endosc* 2008;68:69–74.
- [498] Abey Suriya V, Deen KI, Navarathne NM. Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;9:248–253.
- [499] Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J, Pauls Q, Fogel E, Tarnasky P, et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2101–2109.
- [500] Stain SC, Marsri LS, Froes ET, Sharma V, Parekh D. Laparoscopic cholecystectomy: laboratory predictors of choledocholithiasis. *Am Surg* 1994;60: 767–771.
- [501] Koo KP, Traverso LW. Do preoperative indicators predict the presence of common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy? *Am J Surg* 1996;171:495–499.
- [502] Alponat A, Kum CK, Rajnakova A, Koh BC, Goh PM. Predictive factors for synchronous common bile duct stones in patients with cholelithiasis. *Surg Endosc* 1997;11:928–932.
- [503] Kama NA, Atli M, Doganay M, Kologlu M, Reis E, Dolapci M. Practical recommendations for the prediction and management of common bile duct stones in patients with gallstones. *Surg Endosc* 2001;15: 942–945.

Клинические рекомендации

- [504] Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan GC. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg* 2004;239:28–33.
- [505] Menezes N, Marson LP, debeaux AC, Muir IM, Auld CD. Prospective analysis of a scoring system to predict choledocholithiasis. *Br J Surg* 2000;87: 1176–1181.
- [506] Sgourakis G, Dedemadi G, Stamatelopoulos A, Leandros E, Voros D, Karaliotas K. Predictors of common bile duct lithiasis in laparoscopic era. *World J Gastroenterol* 2005;11:3267–3272.
- [507] Shiozawa S, Tsuchiya A, Kim DH, Usui T, Masuda T, Kubota K, et al. Useful predictive factors of common bile duct stones prior to laparoscopic cholecystectomy for gallstones. *Hepatogastroenterology* 2005;52: 1662–1665.
- [508] Rosseland AR, Glomsaker TB. Asymptomatic common bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1171–1173.
- [509] Caddy GR, Kirby J, Kirk SJ, Allen MJ, Moorehead RJ, Tham TC. Natural history of asymptomatic bile duct stones at time of cholecystectomy. *Ulster Med J* 2005;74:108–112.
- [510] Frossard JL, Hadengue A, Amouyal G, Choury A, Marty O, Giostra E, et al. Choledocholithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration. *Gastrointest Endosc* 2000;51:175–179.
- [511] Anciaux ML, Pelletier G, Attali P, Meduri B, Liguory C, Etienne JP. Prospective study of clinical and biochemical features of symptomatic choledocholithiasis. *Dig Dis Sci* 1986;31:449–453.
- [512] Onken JE, Brazer SR, Eisen GM, Williams DM, Bouras EP, DeLong ER, et al. Predicting the presence of choledocholithiasis in patients with symptomatic cholelithiasis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:762–767.
- [513] Patwardhan RV, Smith OJ, Farmelant MH. Serum transaminase levels and cholescintigraphic abnormalities in acute biliary tract obstruction. *Arch Intern Med* 1987;147:1249–1253.
- [514] 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. McGill Gallstone Treatment Group. *Ann Surg* 1994;220: 32–39.
- [515] Peng WK, Sheikh Z, Paterson-Brown S, Nixon SJ. Role of liver function tests in predicting common bile duct stones in acute calculous cholecystitis. *Br J Surg* 2005;92:1241–1247.
- [516] Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, Staroscik R, Cabana MD, Clarke JR, et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a metaanalysis. *Gastrointest Endosc* 1996;44:450–455.
- [517] Hunt DR. Common bile duct stones in non-dilated bile ducts? An ultrasound study. *Australas Radiol* 1996;40:221–222.
- [518] Rickes S, Treiber G, Monkemuller K, Peitz U, Csepregi A, Kahl S, et al. Impact of the operator's experience on value of high-resolution transabdominal ultrasound in the diagnosis of choledocholithiasis: a prospective comparison using endoscopic retrograde cholangiography as the gold standard. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:838–843.
- [519] Scheiman JM, Carlos RC, Barnett JL, Elta GH, Nostrant TT, Chey WD, et al. Can endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography replace ERCP in patients with suspected biliary disease? A prospective trial and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2900–2904.
- [520] Buscarini E, Tansini P, Vallisa D, Zambelli A, Buscarini L. EUS for suspected choledocholithiasis: do benefits outweigh costs? A prospective, controlled study. *Gastrointest Endosc* 2003;57:510–518.
- [521] De Lisi S, Leandro G, Buscarini E. Endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute biliary pancreatitis: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:367–374.
- [522] de Ledinghen V, Lecesne R, Raymond JM, Gense V, Amouretti M, Drouillard J, et al. Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc* 1999;49:26–31.
- [523] Ainsworth AP, Rafaelsen SR, Wamberg PA, Durup J, Pless TK, Mortensen MB. Is there a difference in diagnostic accuracy and clinical impact between endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography? *Endoscopy* 2003;35:1029–1032.
- [524] Kondo S, Isayama H, Akahane M, Toda N, Sasahira N, Nakai Y, et al. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol* 2005; 54:271–275.
- [525] Palazzo L, Girollet PP, Salmeron M, Silvain C, Roseau G, Canard JM, et al. Value of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of common bile duct stones: comparison with surgical exploration and ERCP. *Gastrointest Endosc* 1995;42:225–231.
- [526] Prat F, Meduri B, Ducot B, Chiche R, Salimbeni-Bartolini R, Pelletier G. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests. *Ann Surg* 1999;229:362–368.
- [527] Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. *Gastrointest Endosc* 1997;45:143–146.
- [528] Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Stimac D, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2: CD011549.
- [529] Mitchell SE, Clark RA. A comparison of computed tomography and sonography in choledocholithiasis. *Am J Roentgenol* 1984;142:729–733.
- [530] Pickuth D. Radiologic diagnosis of common bile duct stones. *Abdom Imaging* 2000;25:618–621.
- [531] Laokpessi A, Bouillet P, Sautereau D, Cessot F, Desport JC, Le Sidaner A, et al. Value of magnetic resonance cholangiography in the preoperative diagnosis of common bile duct stones. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 2354–2359.
- [532] Csendes A, Diaz JC, Burdiles P, Maluenda F, Morales E. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. *Br J Surg* 1992;79:655–658.
- [533] Agarwal N, Sharma BC, Sarin SK. Endoscopic management of acute cholangitis in elderly patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:6551–6555.
- [534] Saharia PC, Cameron JL. Clinical management of acute cholangitis. *Surg Gynecol Obstet* 1976;142:369–372.
- [535] O'Connor MJ, Schwartz ML, McQuarrie DG, Sumer HW. Acute bacterial cholangitis: an analysis of clinical manifestation. *Arch Surg* 1982;117: 437–441.
- [536] Boey JH, Way LW. Acute cholangitis. *Ann Surg* 1980;191:264–270.
- [537] Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1974;290:484–487.
- [538] Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003630.
- [539] Working Group IAPAPAAPG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013;13:e1–e15.
- [540] Oria A, Frider B, Alvarez J, Chiappetta L, Souto N, Fontana JJ. Biliary and pancreatic obstruction during gallstone migration. *Int J Pancreatol* 1988;3:157–164.
- [541] Neoptolemos JP, Hall AW, Finlay DF, Berry JM, Carr-Locke DL, Fossard DP. The urgent diagnosis of gallstones in acute pancreatitis: a prospective study of three methods. *Br J Surg* 1984;71:230–233.
- [542] Moolla Z, Anderson F, Thomson SR. Use of amylase and alanine transaminase to predict acute gallstone pancreatitis in a population with high HIV prevalence. *World J Surg* 2013;37:156–161.
- [543] Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Wong Y, Poon RT, et al. Clinico-biochemical prediction of biliary cause of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasonography. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:423–431.
- [544] Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89: 1863–1866.
- [545] Neoptolemos JP, Davidson BR, Winder AF, Vallance D. Role of duodenal bile crystal analysis in the investigation of 'idiopathic' pancreatitis. *Br J Surg* 1988;75:450–453.

- [546] Makary MA, Duncan MD, Harmon JW, Freeswick PD, Bender JS, Bohlman M, et al. The role of magnetic resonance cholangiography in the management of patients with gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 2005;241:119–124.
- [547] Moon JH, Cho YD, Cha SW, Cheon YK, Ahn HC, Kim YS, et al. The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1051–1057.
- [548] Morris-Stiff G, Al-Allak A, Frost B, Lewis WG, Puntis MC, Roberts A. Does endoscopic ultrasound have anything to offer in the diagnosis of idiopathic acute pancreatitis? *JOP* 2009;10:143–146.
- [549] Möller M, Gustafsson U, Rasmussen F, Persson G, Thorell A. Natural course vs interventions to clear common bile duct stones: data from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (GallRiks). *JAMA Surg* 2014;149:1008–1013.
- [550] Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, Fossard DP. Prospective randomised study of preoperative endoscopic sphincterotomy versus surgery alone for common bile duct stones. *BMJ* 1987;294:470–474.
- [551] Cuschieri A, Croce E, Faggioni A, Jakimowicz J, Lacy A, Lezoche E, et al. EAES ductal stone study. Preliminary findings of multi-center prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management. *Surg Endosc* 1996;10:1130–1135.
- [552] Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909–918.
- [553] Heo JH, Kang DH, Jung HJ, Kwon DS, An JK, Kim BS, et al. Endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile-duct stones. *Gastrointest Endosc* 2007;66:720–726.
- [554] Teoh AY, Cheung FK, Hu B, Pan YM, Lai LH, Chiu PW, et al. Randomized trial of endoscopic sphincterotomy with balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy alone for removal of bile duct stones. *Gastroenterology* 2013;144:341–345.
- [555] Yang XM, Hu B. Endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation vs endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:9453–9460.
- [556] Gurusamy K, Sahay SJ, Burroughs AK, Davidson BR. Systematic review and meta-analysis of intraoperative versus preoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones. *Br J Surg* 2011;98:908–916.
- [557] Gurusamy K, Wilson E, Burroughs AK, Davidson BR. Intra-operative vs preoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and common bile duct stones: cost-utility and value-of-information analysis. *Appl Health Econ Health Policy* 2012;10:15–29.
- [558] Wang B, Guo Z, Liu Z, Wang Y, Si Y, Zhu Y, et al. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones: system review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013;27:2454–2465.
- [559] 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.
- [560] Alexakis N, Connor S. Meta-analysis of one- vs. two-stage laparoscopic/ endoscopic management of common bile duct stones. *HPB* 2012;14:254–259.
- [561] Gurusamy KS, Koti R, Davidson BR. T-tube drainage versus primary closure after laparoscopic common bile duct exploration. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD005641.
- [562] Yin Z, Xu K, Sun J, Zhang J, Xiao Z, Wang J, et al. Is the end of the T-tube drainage era in laparoscopic choledochotomy for common bile duct stones is coming? A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2013;257:54–66.
- [563] Chang L, Lo S, Stabile BE, Lewis RJ, Toosie K, de Virgilio C. Preoperative versus postoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in mild to moderate gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000;231:82–87.
- [564] Nathanson LK, O'Rourke NA, Martin IJ, Fielding GA, Cowen AE, Roberts RK, et al. Postoperative ERCP versus laparoscopic choledochotomy for clearance of selected bile duct calculi: a randomized trial. *Ann Surg* 2005;242:188–192.
- [565] Reinders JS, Gouma DJ, Ubbink DT, van Ramshorst B, Boerma D. Transcystic or transductal stone extraction during single-stage treatment of choledochocystolithiasis: a systematic review. *World J Surg* 2014;38:2403–2411.
- [566] Rhodes M, Sussman L, Cohen L, Lewis MP. Randomised trial of laparoscopic exploration of common bile duct versus postoperative endoscopic retrograde cholangiography for common bile duct stones. *Lancet* 1998;351:159–161.
- [567] Gurusamy KS, Koti R, Davidson BR. T-tube drainage versus primary closure after open common bile duct exploration. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD005640.
- [568] Hui CK, Liu CL, Lai KC, Chan SC, Hu WH, Wong WM, et al. Outcome of emergency ERCP for acute cholangitis in patients 90 years of age and older. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1153–1158.
- [569] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580–637.
- [570] Keaveny AP. Infections of the bile ducts. In: Afdal NH, editor. *Gallbladder and biliary tract diseases*. Basel: Marcel Dekker; 2000. p. 773–821.
- [571] van Erpecum KJ. Gallstone disease. Complications of bile-duct stones: acute cholangitis and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1139–1152.
- [572] Mayumi T, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Sekimoto M, et al. Results of the Tokyo Consensus Meeting Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:114–121.
- [573] Leese T, Neoptolemos JP, Baker AR, Carr-Locke DL. Management of acute cholangitis and the impact of endoscopic sphincterotomy. *Br J Surg* 1986;73:988–992.
- [574] Sugiyama M, Atomi Y. Treatment of acute cholangitis due to choledocholithiasis in elderly and younger patients. *Arch Surg* 1997;132:1129–1133.
- [575] Hui CK, Lai KC, Wong WM, Yuen MF, Lam SK, Lai CL. A randomised controlled trial of endoscopic sphincterotomy in acute cholangitis without common bile duct stones. *Gut* 2002;51:245–247.
- [576] Sharma BC, Kumar R, Agarwal N, Sarin SK. Endoscopic biliary drainage by nasobiliary drain or by stent placement in patients with acute cholangitis. *Endoscopy* 2005;37:439–443.
- [577] Lee DW, Chan AC, Lam YH, Ng EK, Lau JY, Law BK, et al. Biliary decompression by nasobiliary catheter or biliary stent in acute suppurative cholangitis: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2002;56:361–365.
- [578] Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336:237–242.
- [579] Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988;2:979–983.
- [580] Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993;328:228–232.
- [581] Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD009779.
- [582] Cohen ME, Slezak L, Wells CK, Andersen DK, Topazian M. Prediction of bile duct stones and complications in gallstone pancreatitis using early laboratory trends. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3305–3311.
- [583] Acosta JM, Rubio Galli OM, Rossi R, Chinellato AV, Pellegrini CA. Effect of duration of ampullary gallstone obstruction on severity of lesions of acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1997;184:499–505.

Клинические рекомендации

- [584] Varghese JC, Liddell RP, Farrell MA, Murray FE, Osborne H, Lee MJ. The diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography and ultrasound compared with direct cholangiography in the detection of choledocholithiasis. *Clin Radiol* 1999;54:604–614.
- [585] Aronson N, Flamm CR, Mark D, Lefevre F, Bohn RL, Finkelstein B, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Evid Rep Technol Assess* 2002;50:1–369.
- [586] Materne R, van Beers BE, Gigot JF, Jamart J, Geubel A, Pringot J, et al. Extrahepatic biliary obstruction: magnetic resonance imaging compared with endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2000;32:3–9.
- [587] Aubé C, Delorme B, Yzet T, Burtin P, Lebigot J, Pessaux P, et al. MR cholangiopancreatography versus endoscopic sonography in suspected common bile duct lithiasis: a prospective, comparative study. *Am J Roentgenol* 2005;184:55–62.
- [588] Guibaud L, Bret PM, Reinhold C, Atri M, Barkun AN. Bile duct obstruction and choledocholithiasis: diagnosis with MR cholangiography. *Radiology* 1995;197:109–115.
- [589] Chan YL, Chan AC, Lam WW, Lee DW, Chung SS, Sung JJ, et al. Choledocholithiasis: comparison of MR cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Radiology* 1996;200:85–89.
- [590] Reuther G, Kiefer B, Tuchmann A, Pesendorfer FX. MR-Cholangiopancreatography as a single-shot projection: techniques and results of 200 examinations. *Röfo* 1996;165:535–543.
- [591] Pavone P, Laghi A, Lomanto D, Fiocca F, Panebianco V, Catalano C, et al. MR cholangiography (MRC) in the evaluation of CBD stones before laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1997;11:982–985.
- [592] Adamek HE, Albert J, Weitz M, Breer H, Schilling D, Riemann JF. A prospective evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected bile duct obstruction. *Gut* 1998;43: 680–683.
- [593] Holzkecht N, Gauger J, Sackmann M, Thoeni RF, Schurig J, Holl J, et al. Breath-hold MR cholangiography with snapshot techniques: prospective comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *Radiology* 1998;206:657–664.
- [594] Lomas DJ, Bearcroft PW, Gimson AE. MR cholangiopancreatography: prospective comparison of a breath-hold 2D projection technique with diagnostic ERCP. *Eur Radiol* 1999;9:1411–1417.
- [595] Zidi SH, Prat F, Le Guen O, Rondeau Y, Rocher L, Fritsch J, et al. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis: prospective comparison with a reference imaging method. *Gut* 1999;44:118–122.
- [596] Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, Henry JJ, LaRusso NF, Petersen BT, et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:520–527.
- [597] Demartines N, Eisner L, Schnabel K, Fried R, Zuber M, Harder F. Evaluation of magnetic resonance cholangiography in the management of bile duct stones. *Arch Surg* 2000;135:148–152.
- [598] Soto JA, Alvarez O, Munera F, Velez SM, Valencia J, Ramirez N. Diagnosing bile duct stones: comparison of unenhanced helical CT, oral contrast-enhanced CT cholangiography, and MR cholangiography. *Am J Roentgenol* 2000;175:1127–1134.
- [599] Soto JA, Barish MA, Alvarez O, Medina S. Detection of choledocholithiasis with MR cholangiography: comparison of three-dimensional fast spin-echo and single- and multisection half-Fourier rapid acquisition with relaxation enhancement sequences. *Radiology* 2000; 215:737–745.
- [600] Stiris MG, Tennoe B, Aadland E, Lunde OC. MR cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with suspected common bile duct stones. *Acta Radiol* 2000;41:269–272.
- [601] Boraschi P, Gigoni R, Braccini G, Lamacchia M, Rossi M, Falaschi F. Detection of common bile duct stones before laparoscopic cholecystectomy. Evaluation with MR cholangiography. *Acta Radiol* 2002;43:593–598.
- [602] Calvo MM, Bujanda L, Calderon A, Heras I, Cabriada JL, Bernal A, et al. Role of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected choledocholithiasis. *Mayo Clin Proc* 2002;77:422–428.
- [603] Hakansson K, Ekberg O, Hakansson HO, Leander P. MR and ultrasound in screening of patients with suspected biliary tract disease. *Acta Radiol* 2002;43:80–86.
- [604] Hussein FM, Alsumait B, Aman S, Sinan T, Alkandari K, da Hniya MH, et al. Diagnosis of choledocholithiasis and bile duct stenosis by magnetic resonance cholangiogram. *Australas Radiol* 2002;46:41–46.
- [605] Jendresen MB, Thorboll JE, Adamsen S, Nielsen H, Gronvall S, Hart-Hansen O. Preoperative routine magnetic resonance cholangiopancreatography before laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Eur J Surg* 2002;168:690–694.
- [606] Kim TK, Kim BS, Kim JH, Ha HK, Kim PN, Kim AY, et al. Diagnosis of intrahepatic stones: superiority of MR cholangiopancreatography over endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Roentgenol* 2002;179:429–434.
- [607] Kim JH, Kim MJ, Park SI, Chung JJ, Song SY, Kim KS, et al. MR cholangiography in symptomatic gallstones: diagnostic accuracy according to clinical risk group. *Radiology* 2002;224:410–416.
- [608] Taylor AC, Little AF, Hennessy OF, Banting SW, Smith PJ, Desmond PV. Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging of the biliary tree. *Gastrointest Endosc* 2002;55:17–22.
- [609] Urban M, Holzer B, Sebesta C, Schmid L, Schiessel R, Hruby W, et al. Efficacy of diagnosis of mechanical cholestasis by magnetic resonance cholangiography. *World J Surg* 2002;26:353–358.
- [610] Griffin N, Wastle ML, Dunn WK, Ryder SD, Beckingham IJ. Magnetic resonance cholangiopancreatography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of choledocholithiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:809–813.
- [611] Kats J, Kraai M, Dijkstra AJ, Koster K, Ter Borg F, Hazenberg HJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography as a diagnostic tool for common bile duct stones: a comparison with ERCP and clinical follow-up. *Dig Surg* 2003;20:32–37.
- [612] Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139: 547–557.
- [613] 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;8:1–89.
- [614] Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Adler DG. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:248–254.
- [615] Venneman NG, Renooij W, Rehfeld JF, VanBerge-Henegouwen GP, Go PM, Broeders IA, et al. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology* 2005;41: 738–746.
- [616] Acosta JM, Katkhouda N, Debian KA, Groshen SG, Tsao-Wei DD, Berne TV. Early ductal decompression versus conservative management for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction: a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 2006;243:33–40.
- [617] Hammarström LE, Andersson R, Stridbeck H, Ihse I. Influence of bile duct stones on patient features and effect of endoscopic sphincterotomy on early outcome of edematous gallstone pancreatitis. *World J Surg* 1999;23: 12–17.
- [618] De Waele B, Peterson T, Smekens L, Willems G. Common bile duct stones in acute biliary pancreatitis: an endoscopic study. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7:248–250.
- [619] Arbuckle J, Isla A. Acute pancreatitis - update 2006. In: Neugebauer EA, Sauerland S, Fingerhut A, Millat B, Buess G, editors. EAES guidelines for endoscopic surgery. Twelve years evidence-based surgery in Europe. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006. p. 377–386.
- [620] van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg* 2012;255:860–866.
- [621] da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1261–1268.

- [622] Aboulain A, Chan T, Yaghoobian A, Kaji AH, Putnam B, Neville A, et al. Early cholecystectomy safely decreases hospital stay in patients with mild gallstone pancreatitis: a randomized prospective study. *Ann Surg* 2010;251:615–619.
- [623] Bouwense SA, Bakker OJ, van Santvoort HC, Boerma D, van Ramshorst B, Gooszen HG, et al. Safety of cholecystectomy in the first 48 hours after admission for gallstone pancreatitis not yet proven. *Ann Surg* 2011;253: 1053–1054.
- [624] Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD010326.
- [625] Nealon WH, Bawduniak J, Walser EM. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg* 2004;239:741–749.
- [626] Heider TR, Brown A, Grimm IS, Behrns KE. Endoscopic sphincterotomy permits interval laparoscopic cholecystectomy in patients with moderately severe gallstone pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1–5.
- [627] Ito K, Ito H, Whang EE. Timing of cholecystectomy for biliary pancreatitis: do the data support current guidelines? *J Gastrointest Surg* 2008;12: 2164–2170.
- [628] Yoshimoto H, Ikeda S, Tanaka M, Matsumoto S, Kuroda Y. Cholelithoscopic electrohydraulic lithotripsy and lithotomy for stones in the common bile duct, intrahepatic ducts, and gallbladder. *Ann Surg* 1989;210:576–582.
- [629] Pitt HA, Venbrux AC, Coleman J, Prescott CA, Johnson MS, Osterman FA, et al. Intrahepatic stones. The transhepatic team approach. *Ann Surg* 1994;219:527–537.
- [630] Liu CL, Fan ST, Wong J. Primary biliary stones: diagnosis and management. *World J Surg* 1998;22:1162–1166.
- [631] Tsui WM, Lam PW, Lee WK, Chan YK. Primary hepatolithiasis, recurrent pyogenic cholangitis, and oriental cholangiohepatitis: a tale of 3 countries. *Adv Anat Pathol* 2011;18:318–328.
- [632] Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Gallstone disease: management of intrahepatic stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1117–1137.
- [633] Kusano T, Isa T, Ohtsubo M, Yasaka T, Furukawa M. Natural progression of untreated hepatolithiasis that shows no clinical signs at its initial presentation. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:114–117.
- [634] Park DH, Kim MH, Lee SS, Lee SK, Kim KP, Han JM, et al. Accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography for locating hepatolithiasis and detecting accompanying biliary strictures. *Endoscopy* 2004;36: 987–992.
- [635] Di Carlo I, Sauvanet A, Belghiti J. Intrahepatic lithiasis: a Western experience. *Surg Today* 2000;30:319–322.
- [636] Kim KH, Sung CK, Park BG, Kim WG, Ryu SK, Kim KS, et al. Clinical significance of intrahepatic biliary stricture in efficacy of hepatic resection for intrahepatic stones. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5: 303–308.
- [637] Lee TY, Chen YL, Chang HC, Chan CP, Kuo SJ. Outcomes of hepatectomy for hepatolithiasis. *World J Surg* 2007;31:479–482.
- [638] Cheon YK, Cho YD, Moon JH, Lee JS, Shim CS. Evaluation of long-term results and recurrent factors after operative and nonoperative treatment for hepatolithiasis. *Surgery* 2009;146:843–853.
- [639] Uenishi T, Hamba H, Takemura S, Oba K, Ogawa M, Yamamoto T, et al. Outcomes of hepatic resection for hepatolithiasis. *Am J Surg* 2009;198: 199–202.
- [640] Adamek HE, Schneider AR, Adamek MU, Jakobs R, Buttmann A, Benz C, et al. Treatment of difficult intrahepatic stones by using extracorporeal and intracorporeal lithotripsy techniques: 10 years' experience in 55 patients. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1157–1161.
- [641] Maetani I, Ishiguro J, Ogawa S, Sato M, Igarashi Y, Sakai Y. Percutaneous choledochoscopic treatment of intrahepatic stones, including management of associated biliary stenoses. *Endoscopy* 1999;31:456–459.
- [642] Jeng KS, Sheen IS, Yang FS. Are modified procedures significantly better than conventional procedures in percutaneous transhepatic treatment for complicated right hepatolithiasis with intrahepatic biliary strictures? *Scand J Gastroenterol* 2002;37:597–601.
- [643] Wu YW, Jian YP, Liang JS, Zhong W, Yang ZW. The treatment of intrahepatic calculosis by applying helix hydro-jet lithotripsy under video choledochoscopy: a report of 30 cases. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:355–358.
- [644] Okugawa T, Tsuyuguchi T, Sudhamshu KC, Ando T, Ishihara T, Yamaguchi T, et al. Peroral cholangioscopic treatment of hepatolithiasis: long-term results. *Gastrointest Endosc* 2002;56:366–371.
- [645] Yeh YH, Huang MH, Yang JC, Mo LR, Lin J, Yueh SK. Percutaneous transhepatic cholangioscopy and lithotripsy in the treatment of intrahepatic stones: a study with 5 year follow-up. *Gastrointest Endosc* 1995;42:13–18.
- [646] Lee SK, Seo DW, Myung SJ, Park ET, Lim BC, Kim HJ, et al. Percutaneous transhepatic cholangioscopic treatment for hepatolithiasis: an evaluation of long-term results and risk factors for recurrence. *Gastrointest Endosc* 2001;53:318–323.
- [647] Huang MH, Chen CH, Yang JC, Yang CC, Yeh YH, Chou DA, et al. Long-term outcome of percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy for hepatolithiasis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2655–2662.
- [648] Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, Matsumoto AM, Lee SP. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005;41:359–365.
- [649] Ko CW, Napolitano PG, Lee SP, Schulte SD, Ciol MA, Beresford SA. Physical activity, maternal metabolic measures, and the incidence of gallbladder sludge or stones during pregnancy: a randomized trial. *Am J Perinatol* 2014;31:39–48.
- [650] Ko CW. Risk factors for gallstone-related hospitalization during pregnancy and the postpartum. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2263–2268.
- [651] Hiatt JR, Hiatt JC, Williams RA, Klein SR. Biliary disease in pregnancy: strategy for surgical management. *Am J Surg* 1986;151:263–265.
- [652] McKellar DP, Anderson CT, Boynton CJ, Peoples JB. Cholecystectomy during pregnancy without fetal loss. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:465–468.
- [653] Ghumman E, Barry M, Grace PA. Management of gallstones in pregnancy. *Br J Surg* 1997;84:1646–1650.
- [654] Erekson EA, Brousseau EC, Dick-Biascochea MA, Ciarleglio MM, Lockwood CJ, Pettker CM. Maternal postoperative complications after nonobstetric antenatal surgery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2639–2644.
- [655] Date RS, Kaushal M, Ramesh A. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. *Am J Surg* 2008;196:599–608.
- [656] Pearl J, Price R, Richardson W, Fanelli R. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 2011; 25:3479–3492.
- [657] Othman MO, Stone E, Hashimi M, Parasher G. Conservative management of cholelithiasis and its complications in pregnancy is associated with recurrent symptoms and more emergency department visits. *Gastrointest Endosc* 2012;76:564–569.
- [658] Glasgow RE, Visser BC, Harris HW, Patti MG, Kilpatrick SJ, Mulvihill SJ. Changing management of gallstone disease during pregnancy. *Surg Endosc* 1998;12:241–246.
- [659] Steinbrook RA, Brooks DC, Datta S. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy. Review of anesthetic management, surgical considerations. *Surg Endosc* 1996;10:511–515.
- [660] Cosenza CA, Saffari B, Jabbar N, Stain SC, Garry D, Parekh D, et al. Surgical management of biliary gallstone disease during pregnancy. *Am J Surg* 1999;178:545–548.
- [661] Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer EA, Bergamaschi R, Bonjer HJ, Cuschieri A, et al. The EAES Clinical Practice Guidelines on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. In: Neugebauer EA, Sauerland S, Fingerhut A, Millat B, Buess G, editors. EAES guidelines for endoscopic surgery. Twelve years evidence-based surgery in Europe. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006. p. 39–85.
- [662] Curet MJ. Laparoscopy during pregnancy. In: Scott-Conner CE, editor. *The SAGES manual: fundamentals of laparoscopy, thoracoscopy, and GI endoscopy*. New York: Springer; 2006. p. 84–89.

Клинические рекомендации

- [663] Tham TC, Vandervoort J, Wong RC, Montes H, Roston AD, Slivka A, et al. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2003;98:308–311.
- [664] Kahaleh M, Hartwell GD, Arseneau KO, Pajewski TN, Mullick T, Isin G, et al. Safety and efficacy of ERCP in pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:287–292.
- [665] Menees S, Elta G. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006;16:41–57.
- [666] Tang SJ, Mayo MJ, Rodriguez-Frias E, Armstrong L, Tang L, Sreenarasimhaiah J, et al. Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2009;69:453–461.
- [667] Inamdar S, Berzin TM, Sejjal DV, Pleskow DK, Chuttani R, Sawhney MS, et al. Pregnancy is a risk factor for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in a national cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:107–114.
- [668] Jorgensen JE, Rubenstein JH, Goodsitt MM, Elta GH. Radiation doses to ERCP patients are significantly lower with experienced endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2010;72:58–65.
- [669] Uomo G, Manes G, Picciotto FP, Rabitti PG. Endoscopic treatment of acute biliary pancreatitis in pregnancy. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18:250–252.
- [670] Wu W, Faigel DO, Sun G, Yang Y. Non-radiation endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of choledocholithiasis during pregnancy. *Dig Endosc* 2014;26:691–700.