

Прогностические факторы выявления острого деструктивного холецистита

Белорусский государственный медицинский университет

Проанализированы данные анамнеза, результаты клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования у 280 пациентов, оперированных по поводу острого холецистита. Использование однофакторного дисперсионного анализа позволило установить, что прогностическими факторами выявления острого деструктивного холецистита являются: возраст пациента, повышение содержания лейкоцитов и уровня глюкозы крови, увеличение продольного и поперечного размеров желчного пузыря, утолщение его стенки, слоистый ее характер, наличие фиксированного в шейке желчного пузыря камня, перивезикального скопления жидкости, гиперэхогенного содержимого желчного пузыря. Вычислены диагностически значимые уровни, определена надежность, прогностическая значимость и точность этих критериев. Прогностические факторы конкретизированы для больных разных возрастных групп. Ключевые слова: острый холецистит, прогностические факторы

В настоящее время острый холецистит (ОХ) является одним из наиболее распространенных острых хирургических заболеваний органов брюшной полости (2, 7, 24). Значительный рост количества больных ОХ, отмечаемый в последние десятилетия, сопровождается увеличением доли пациентов пожилого и старческого возраста (2, 8). Распространенность этой патологии, а также сохраняющиеся, несмотря на совершенствование хирургической тактики, уровни летальности и послеоперационных осложнений (2, 23, 24), обуславливают не только медицинскую, но и социальную значимость этой проблемы (27).

Диагностика ОХ базируется на комплексе клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования. В последние десятилетия все большее значение придается использованию инструментальных методов, прежде всего, ультразвуковой диагностики, применение которых позволило улучшить результаты лечения пациентов (2). Вместе с тем, актуальной и практически важной задачей неотложной хирургии является поиск наиболее простых и эффективных способов диагностики острого деструктивного холецистита (ОДХ), основанных на анализе доступных любому лечебному учреждению показателей, позволяющих осуществлять раннее выявление и активизацию хирургического лечения больных с ОДХ (9, 12, 27).

В соответствии с этим, целью работы явилось выявление прогностических факторов ОДХ, оценка их надежности, прогностической значимости и точности у больных разных возрастных групп.

Материал и методы

Проанализированы медицинские карты 280 больных с ОХ, оперированных в 10-й ГКБ г. Минска с января 2003 по декабрь 2005 года. Предметом анализа являлись данные анамнеза, результаты клинических, лабораторных и инструментальных (УЗ) методов исследования на момент поступления больного в стационар, результаты патоморфологических исследований препаратов удаленных желчных пузырей. В ходе исследования все пациенты были разделены на 2 группы: а) с

острым неосложненным холециститом без признаков деструкции (по материалам гистологического исследования); б) с острым холециститом при наличии выявленных деструктивных (флегмонозных и гангренозных) изменений. Кроме того, пациенты были разделены на 2 возрастные группы в соответствии с классификацией ВОЗ: в первую группу были включены пациенты в возрасте до 60 лет; во вторую – пациенты пожилого и старческого возраста (60 лет и старше). Для количественных нормально распределённых признаков оценку статистической достоверности проводили при помощи критерия Стьюдента (t). При отличающемся от нормального распределении признаков использовали непараметрические критерии: U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), точный критерий Фишера (Fisher exact p). Различия считали достоверными при вероятности ошибки $P < 0,05$. Для выявления значимости предлагаемых прогностических факторов использовали однофакторный дисперсионный анализ. Для расчета диагностически значимых уровней использовали определение референтных интервалов с применением центрального диапазона, охватывающего 95% величин данных. Обработку полученных результатов исследований проводили с применением пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., США) (13, 15).

Результаты и обсуждение

Проведенный нами однофакторный дисперсионный анализ позволил установить, что между группами пациентов с катаральным и деструктивным ОХ по ряду изученных показателей существует достоверное различие средних величин, что позволяет использовать их в качестве прогностических факторов выявления ОДХ. Как видно из данных, представленных в таблице 1, к указанным факторам относятся: возраст пациента; содержание лейкоцитов в периферической крови; уровень гликемии (при отсутствии исходной патологии углеводного обмена); наличие пальпируемого желчного пузыря; по данным УЗИ – увеличение продольного и поперечного размеров желчного пузыря, утолщение его стенки, наличие фиксированного в шейке камня, перипузырного скопления жидкости, слоистости стенки желчного пузыря, гиперэхогенного содержимого в просвете желчного пузыря.

Таблица 1

Прогностические факторы выявления ОДХ.

Переменная	Катаральный холецистит (n=129) (M±m)	Деструктивный холецистит (n=151) (M±m)	Значение p
Возраст	55,3±1,35	60,6±1,12	< 0,05
Пальпируемый ЖП; %	20 (15,5%)	67 (44,37%)	< 0,05
Лейкоциты, $\times 10^9$	8,51±0,27	10,07±0,26	< 0,05
Глюкоза (ммоль/л)	6,12±0,18	7,31±0,23	< 0,05
Продольный размер ЖП (мм)	93,92±2,02	111,78±1,73	< 0,05
Поперечный размер ЖП (мм)	34,26±0,81	42,03±0,70	< 0,05
Утолщение стенки ЖП (мм)	3,41±0,12	4,64±0,13	< 0,05
Перипузырное скопление жидкости; %	6,2% (8)	19,21% (29)	< 0,05
Фиксированный в шейке камень; %	10,08% (13)	33,77% (51)	< 0,05
Слоистость стенки; %	10,85% (14)	23,18% (35)	< 0,05
Эхогенная взвесь в просвете; %	19 (14,73%)	44 (29,14%)	< 0,05

Для каждого из выявленных прогностических факторов ОДХ были вычислены:

- точка диагностически значимого уровня (Cut-off point) – величина, используемая для разделения ряда величин на две части. В диагностическом процессе она отделяет «нормальные» показатели от «ненормальных»;
- чувствительность (Se) – доля лиц с положительным результатом теста в популяции с изучаемым заболеванием;
- специфичность (Sp) – доля лиц с отрицательным результатом теста в популяции без изучаемой болезни;
- прогностическая ценность положительного результата (+PV) – вероятность заболевания при положительном результате теста;
- прогностическая ценность отрицательного результата (-PV) – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста;
- точность (диагностическая эффективность) – доля правильных результатов теста в общем количестве результатов как положительных, так и отрицательных.

Чувствительность и специфичность являются показателями, характеризующими надежность теста, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата – показателями, характеризующими его прогностическую значимость. Точность, или диагностическая эффективность теста, является интегральным показателем, который определяется его чувствительностью и специфичностью (14).

Как видно из данных, представленных в таблице 1, средний возраст больных с ОДХ превысил таковой у больных с катаральным ОХ и составил $60,6 \pm 1,12$ года. Эти данные согласуются с результатами исследований других авторов и подтверждают высказываемую в литературе точку зрения о том, что пожилой возраст является фактором риска развития деструктивных изменений стенки желчного пузыря у больных острым холециститом (18, 21, 25, 28). Проведенный нами анализ показал, что диагностически значимым является возраст старше 57,96 лет (Se-58,28%; Sp – 55,91%; +PV – 55,35%; -PV – 47,0%; точность – 57,19%).

Наличие пальпируемого желчного пузыря служит одним из признаков обтурационного холецистита. Обтурация пузырного протока, приводящая к повышению внутрипузырного давления, считается основной причиной возникновения деструктивных процессов в стенке пузыря (5, 19). Полученные нами данные свидетельствуют, что у больных с ОДХ этот признак отмечается достоверно чаще, чем у больных с катаральным ОХ, что согласуется с результатами исследований других авторов (12). Вместе с тем следует отметить, что надежность, прогностическая значимость и точность этого критерия невысоки: Se-44,37%; Sp – 84,5%; +PV – 38,07%; -PV – 43,52%; точность – 62,86%. Лейкоцитоз является одним из общеизвестных признаков интенсивного воспалительного ответа. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что повышение содержания лейкоцитов в периферической крови является одним из прогностических факторов деструктивного (в т.ч., гангренозного) холецистита (18, 21, 28). Полученные нами результаты согласуются с этими данными. Так, среднее содержание лейкоцитов у пациентов с ОДХ было достоверно выше, чем у пациентов с катаральным холециститом (табл. 1). Диагностически значимым явилось содержание лейкоцитов более $9,04 \times 10^9/\text{л}$ (Se-58,0%; Sp – 67,5%; +PV – 51,18%; -PV – 43,15%; точность – 62,27%).

Гипергликемия при отсутствии исходной патологии углеводного обмена является не только одним из признанных маркеров степени выраженности интенсивности процессов обмена веществ, но и неспецифическим признаком воспалительной ответной реакции организма, преимущественно у больных в критических состояниях, при абдоминальном сепсисе. Одним из возможных механизмов развития этого феномена считается снижение чувствительности тканей к инсулину в условиях воспаления (10, 14, 17, 26).

Проведенный нами статистический анализ показал, что у пациентов с ОДХ, не имеющих исходной патологии углеводного обмена, отмечалось достоверное повышение уровня глюкозы. Диагностически значимым явился уровень гликемии более 6,47 ммоль/л (Se-59,26%; Sp-73,9%; +PV-48,5%;-PV-39,3%; точность – 65,5%). Полученные нами данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями о достоверном повышении концентрации глюкозы у пациентов с деструктивными формами острого холецистита без предшествующего анамнеза сахарного диабета (29). Кроме того, было показано, что повышенный уровень сахара в крови является одним из прогностических факторов развития послеоперационных гнойных осложнений у таких пациентов (20).

В диагностике ОХ широко используется ультразвуковое исследование (УЗИ), являющееся простым, безопасным, быстрым и высокоэффективным методом. По данным литературы, чувствительность УЗИ в диагностике острого воспаления желчного пузыря составляет 90 – 95% (4, 22). Следует отметить, что информативность УЗИ в выявлении деструктивных изменений стенки желчного пузыря значительно меньше (3, 6, 22).

На основании проведенного нами однофакторного анализа было выявлено, что прогностически значимыми сонографическими признаками ОДХ являются:

- увеличение продольного размера желчного пузыря более 97,91 мм (Se – 79,6%; Sp – 58%; +PV – 61,9%;-PV – 29,4%, точность – 69,74%);
- увеличение поперечного размера желчного пузыря более 35,87 мм (Se – 78,91%; Sp – 57,6%; +PV – 61,7%;-PV – 30,1%, точность – 69,12%);
- утолщение стенки желчного пузыря более 3,65 мм (Se – 73,8%; Sp – 65,5%; +PV – 59,12%;-PV – 33,93%, точность – 70,16%);
- наличие фиксированного в шейке пузыря камня (Se – 33,77%; Sp – 89,92%; +PV – 30,72%;-PV – 46,3%, точность – 59,64%);
- наличие перипузырного скопления жидкости (Se – 19,21%; Sp – 93,8%; +PV – 19,33%;-PV – 50,21%, точность – 53,57%);
- наличие слоистости стенки желчного пузыря (Se – 23,18%; Sp – 89,15%; +PV – 23,33%;-PV – 50,22%, точность – 53,57%);
- наличие гиперэхогенного содержимого в просвете пузыря (Se – 29,14%; Sp – 85,27%; +PV – 28,57%;-PV – 49,31%; точность – 55,0%).

Приведенные выше результаты наших исследований согласуются с высказанным в литературе мнением о том, что увеличение размеров желчного пузыря, утолщение его стенки, удвоение ее контура, наличие в просвете гиперэхогенной взвеси и фиксированных в шейке конкрементов, признаки острых перивезикальных изменений (в печени и окружающих тканях) относятся к наиболее типичным УЗ-признакам воспаления желчного пузыря (1, 4, 16).

По данным литературы, надежным симптомом деструкции считается удвоение контуров пузырной стенки, ее утолщение. Этим сонографическим признакам

соответствуют обнаруживаемые во время операции отек и инфильтрация стенки желчного пузыря, а при гангренозном холецистите – отслойка его слизистой. Фиксированный в шейке конкремент зачастую является причиной obturационного холецистита. Гиперэхогенное содержимое считается признаком наличия билиарного сладжа, пузырьков воздуха, гноя, а перипузырное скопление жидкости является свидетельством наличия перивезикального абсцесса (4).

Проведенное нами исследование позволило установить, что часть признаков (увеличение размеров желчного пузыря, утолщение его стенки) являются высокочувствительными, но малоспецифичными, в то время, как остальные (наличие фиксированного в шейке пузыря конкремента, перипузырного скопления жидкости, слоистости стенки желчного пузыря, гиперэхогенного содержимого в его просвете) являются высокоспецифичными прогностическими факторами выявления ОДХ.

В ходе дальнейшего анализа мы предприняли попытку расчета прогностических факторов отдельно для каждой из выделенных возрастных групп пациентов. Полученные данные представлены в таблицах 2, 3.

Таблица 2

Прогностические факторы выявления ОДХ у пациентов моложе 60 лет.

Переменная	Катаральный холецистит n=77 (M±m)	Деструктивный холецистит n=71 (M±m)	Значение p
Лейкоциты, $\times 10^9$	8,26±0,33	9,96±0,38	< 0,05
Cut off point >8,93 $\times 10^9$; Se 54,93%; Sp 68,92%; +PV 43,33%; -PV 38,55% точность 62,07%			
Глюкоза (ммоль/л)	5,85±0,17	6,93±0,35	< 0,05
Cut off point >6,2 ммоль/л; Se 58,2%; Sp 66,67%; +PV 45,57%; -PV 37,7% точность 58,82%			
Пальпируемый ЖП; %	11,7% (9)	39,4% (28)	< 0,05
Se – 39,4%; Sp – 88,0%; +PV – 29,48%; -PV – 39,1% точность – 64,86%			
Продольный размер ЖП (мм)	94,21±2,54	108,06±2,48	< 0,05
Cut off point >99,27 мм; Se 72,86%; Sp 61,1%; +PV 53,68%; -PV 30,26% точность 66,9%			
Поперечный размер ЖП (мм)	33,07±1,12	40,68±1,25	< 0,05
Cut-off point >36,29 мм; Se – 67,14%; Sp – 64,38%; +PV – 50,0%; -PV – 32,86% точность – 63,73%			
Утолщение стенки ЖП (мм)	3,3±0,16	4,56±0,18	< 0,05
Cut-off point >3,63 мм; Se – 70%; Sp – 67,16%; +PV – 52,12%; -PV – 31,8% точность – 66,61%			
Перипузырное скопление жидкости; %	5,2% (4)	16,9% (12)	< 0,05
Se 16,9%; Sp 94,7%; +PV 14,29%; -PV 45,04% точность 57,43%			
Фиксированный в шейке камень; %	7,8% (6)	38,0% (27)	< 0,05
Se 38,0%; Sp 92,0%; +PV 27,84%; -PV 38,6% точность 66,22%			

Таблица 3

Прогностические факторы выявления ОДХ у пациентов старше 60 лет.

Переменная	Катаральный холецистит n=52 (M±m)	Деструктивный холецистит n=80 (M±m)	Значение p
Лейкоциты, $\times 10^9$	8,59±0,44	10,09±0,36	< 0,05
Cut-off point >9,48 $\times 10^9$; Se – 55,0%; Sp – 71,15%; +PV – 54,32%; -PV – 49,32% точность – 61,36%			
Глюкоза (ммоль/л)	6,57±0,35	7,7±0,3	< 0,05
Cut-off point >7,3 ммоль/л; Se – 47,17%; Sp – 71,43%; +PV – 50,0%; -PV – 52,83% точность – 56,82%			
Пальпируемый ЖП; %	21,2% (11)	48,8% (39)	< 0,05
Se – 48,8%; Sp – 78,8%; +PV – 48,75%; -PV – 50,0% точность – 60,61%			
Продольный размер ЖП (мм)	93,52±3,31	115,17±2,36	< 0,05
Cut-off point >100,16 мм; Se – 74,0%; Sp – 65,4%; +PV – 62,64%; -PV – 37,04% точность – 70,54%			
Поперечный размер ЖП (мм)	34,52±1,18	43,29±0,81	< 0,05
Cut-off point >36,89 мм; Se – 84,42%; Sp – 55,77%; +PV – 69,15%; -PV – 29,27% точность – 72,87%			
Утолщение стенки ЖП (мм)	3,56±0,17	4,73±0,17	< 0,05
Cut-off point >3,91 мм; Se – 76,0%; Sp – 63,0%; +PV – 66,28%; -PV – 38,3% точность – 71,07%			
Фиксированный в шейке камень; %	13,5% (7)	30,0% (24)	< 0,05
Se – 30,0%; Sp – 76,5%; +PV – 34,78%; -PV – 55,45% точность – 52,27%			
Эхогенная взвесь в просвете; %	7,7% (4)	35,0% (28)	< 0,05
Se – 35,0%; Sp – 92,3%; +PV – 36,84%; -PV – 52,0% точность – 57,58%			

При анализе полученных данных было выявлено, что прогностические факторы выявления ОДХ у пациентов разных возрастных групп в целом совпадают. Исключением являются наличие перипузырного скопления жидкости, значимого у пациентов моложе 60 лет, и выявление экзогенной взвеси в просвете желчного пузыря – у лиц старших возрастных групп, что может, на наш взгляд, объясняться особенностями либо размером выборки.

Кроме того, у лиц старше 60 лет, в отличие от более молодых пациентов, при остром деструктивном холецистите выявлены достоверно более высокие показатели содержания глюкозы, продольного и поперечного размеров желчного пузыря (табл. 2, 3).

Следует также отметить, что у лиц старших возрастных групп все прогностические факторы имеют большую чувствительность, но меньшую специфичность, в то время как точность тестов не имеет возрастных особенностей.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили определить прогностические факторы выявления деструктивных форм ОХ, вычислить их надежность, прогностическую значимость и точность, выявить их возрастные особенности. Установлено, что выявленные нами прогностические факторы различаются по своей чувствительности и специфичности, поэтому точность диагностики деструктивных форм ОХ может повышаться при параллельном или последовательном использовании нескольких тестов. Это согласуется с высказанным в литературе мнением о принципах использования диагностических тестов (15). На наш взгляд, использование представленных прогностических факторов ОДХ может способствовать раннему выявлению деструктивных форм острого холецистита и активизации хирургического лечения у данной группы пациентов.

Выводы

1. Прогностическими факторами выявления ОДХ являются: возраст пациента, повышение содержания лейкоцитов и уровня глюкозы крови, увеличение продольного и поперечного размеров желчного пузыря, утолщение его стенки, слоистый ее характер, наличие фиксированного в шейке желчного пузыря камня, перивезикального скопления жидкости, гиперэхогенного содержимого желчного пузыря. Выявленные прогностические факторы различаются по своей чувствительности и специфичности.

2. Прогностические факторы выявления ОДХ у пациентов разных возрастных групп в целом совпадают. Исключением являются наличие перипузырного скопления жидкости, значимого у пациентов моложе 60 лет, и выявление экзогенной взвеси в просвете желчного пузыря – у лиц старших возрастных групп. У лиц старше 60 лет при ОДХ выявлены достоверно более высокие показатели содержания глюкозы, продольного и поперечного размеров желчного пузыря. У лиц старших возрастных групп все прогностические факторы имеют большую чувствительность, но меньшую специфичность, в то время как точность тестов не имеет возрастных особенностей.

3. Точность диагностики деструктивных форм ОХ может повышаться при параллельном или последовательном использовании нескольких тестов.

Литература

1. Бордаков, В. Н., Федюков, А. С. К вопросу о ранней диагностике и хирургической тактике при остром холецистите // Мед.новости. 2000. № 4. С. 66 – 68.
2. Борисов, А. Е., Земляной, В. П., Левин, Л. А. и др. Современное состояние проблемы лечения острого холецистита // Вестник хирургии им. Грекова. 2001. Т. 160, № 6. С. 92 – 95.
3. Гостищев, В. К., Евсеев, М. А. Особенности хирургической тактики при остром холецистите у больных старческого возраста // Хирургия. 2001. № 9. С. 30 – 34.
4. Желчная гипертензия и острый холецистит/ Бебуришвили А. Г.// «50 лекций по хирургии» М: «Медиа Медика», 2003. С. 204 – 215.
5. Желчнокаменная болезнь / С. А. Дадвани, П. С. Ветшев, А. М. Шулутко, М. И. Прудков ; Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова, Урал. гос. мед. акад.-М.: Издат. дом Видар-М, 2000. 139 с.
6. Козлов, В. А., Айрапетов, Д. В., Макарович, А. Г. и др. Сравнение информативности некоторых традиционных способов диагностики формы острого калькулезного холецистита. // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Хирургия деструктивного холецистита», Екатеринбург, 2002. С. 11 – 12.
7. Кузнецов, Н. А., Аронов Л. С., Харитонов С. В. и др. Выбор тактики, сроков и метода проведения операции при остром холецистите // Хирургия. 2003. № 5. С. 35 – 40.
8. Леонович, С. И., Позняк, С. Н., Леонович, С. С. Хирургическое лечение острого холецистита у больных пожилого возраста // Материалы XXI Пленума Правления общества белорусских хирургов: Сб. тр. Минск, 1997. С. 85 – 86.
9. Неотложная хирургия органов брюшной полости (стандарты диагностики и лечения):/ Н. В. Завада. Минск: БелМАПО, 2006. 117 с.
10. Пасечник, А. В., Фролов, В. А., Гвоздь, Н. Г. и др. Метаболическая дисрегуляция, воспаление и иммуномодуляция. Вестник РУДН, серия Медицина, 2003, № 5(24), С. 113 – 114.
11. Петри, А., Сэбин, К. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 144 с.
12. Прудков, М. И., Столин, А. В., Кармацких, А. Ю. Экспресс-диагностика гнойно-деструктивных форм острого калькулезного холецистита // Хирургия. 2005. № 5. С. 32 – 34.
13. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.
14. Толкач, А. Б., Мороз, В. В., Долгих, В. Т. Влияние реамберина на тяжесть эндотоксемии у пациентов с абдоминальным сепсисом // Эфферентная терапия. 2006. Т. 12. № 3. С. 57 – 63.
15. Флетчер, Р., Флетчер, С., Вагнер, Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998. 352с.
16. Шорох, Г. П., Завада, Н. В. Острый холецистит. Минск, 1997. 156 с.
17. Яковлев, А. Ю. Коррекция метаболизма больных перитонитом – к вопросу о средствах и тактике применения антигипоксантов // Вестн. интенсивной терапии. 2007. № 1. С. 91 – 94.
18. Aydin, S, Altaca, G., Berber, I. et al. Prognostic parameters for the prediction of acute gangrenous cholecystitis. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2006. 13: 155 – 159.

19. Bedirli, A., Sakrak, O., Sozuer, E. M., Kerek, M., Guler, I. Factors effecting the complications in the natural history of acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1275 – 1278.
20. Chuang, S. C., Lee, K. T., Chang, W. T., Wang, S. N. et al. Risk factors for wound infection after cholecystectomy. *J Formos Med Assoc.* 2004 Aug; 103(8):607 – 12.
21. Fagan, S. P., Awad, S. S., Rahwan, K. Prognostic factors for the development of gangrenous cholecystitis. *The American Journal of Surgery* 186 (2003) 481 – 485.
22. Hunt, D. R., Chu, F. C. Gangrenous cholecystitis in the laparoscopic era. *Aust. NZ J. Surg.*, 2000; 70 (6): 428 – 430.
23. Keus, F., Broeders, I.A.M.J., van Laarhoven, C.J.H.M. Gallstone disease: Surgical aspects of symptomatic cholecystolithiasis and acute cholecystitis. // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20(6):1031 – 51.
24. Kimura, Y., Takada, T., Kawarada, Y. et al.: Definition, pathophysiology, and epidemiology of cholangitis and cholecystitis. // *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:15 – 26.
25. Lee, H. K., Han, H. S., Min, S. K., Lee, J.-H. Sex-based analysis of the outcome of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *British J. of Surg.* 2005. N92. P. 463 – 466.
26. Longarela, A., Olarra, J., Suarez, L. Metabolic response to stress, can we control it? // *Nutr. Hosp.* 2000. Vol. 15, № 6. P. 275 – 279.
27. Stefanidis, D., Sirinek, K. R., Bingener, J. Gallbladder Perforation: Risk Factors and Outcome. // *Journal of Surgical Research* (2006) 131, 204 – 208.
28. Wang, A. J., Wang, T. E., Lin, C. C. Clinical predictors of severe gallbladder complications in acute acalculous cholecystitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9(12):2821 – 2823.
29. Wilson, A. K., Kozol, R. A., Salwen, W.A. et al. Gangrenous cholecystitis in an urban VA hospital. *J Surg Res.* 1994 May; 56(5):402 – 4.