

Острый калькулезный холецистит: рекомендации Всемирного общества неотложной хирургии (WSES) 2016 г.*

Острый калькулезный холецистит является очень распространенным заболеванием, с которым связаны определенные неясности. Для того чтобы устранить эти белые пятна, Всемирное общество неотложной хирургии (World Society of Emergency Surgery — WSES) разработало подробные рекомендации. Обсуждены диагностические критерии, антибактериальная терапия, вид хирургического вмешательства и альтернативы хирургическому пособию. Более того, предложен алгоритм действий при установлении диагноза «острый калькулезный холецистит»: после оценки риска холедохолитиаза следует предлагать выполнение лапароскопической холецистэктомии всем пациентам за исключением имеющих высокий риск осложнений и смерти. Данные рекомендации следует рассматривать в качестве дополнительного инструмента для принятия решения, они не заменяют клинического суждения врача относительно каждого конкретного пациента.

Ключевые слова: острый калькулезный холецистит, диагноз, холецистэктомия, камни желчевыводящих путей, хирургический риск, чрескожное дренирование желчного пузыря, эндоскопическая ультрасонография, магнитный резонанс, антибиотик, абдоминальная инфекция.

Введение

Камни желчного пузыря встречаются часто, и у 20% симптомных пациентов манифестируют в качестве острого калькулезного холецистита (ОКХ) различной степени тяжести. В развитых странах 10–15% взрослого населения имеют камни в желчном пузыре. По данным третьего Национального исследования состояния здоровья и питания населения, 6,3 млн мужчин и 14,2 млн женщин в возрасте от 20 до 74 лет в США имели заболевания, сопровождающиеся холелитиазом [1–5]. В Европе многоцентровое итальянское исследование холелитиаза (MICOL) охватило почти 33 тыс. человек в возрасте от 30 до 69 лет в 18 когортах из 10 регионов Италии. Общая частота холелитиаза составила 18,8% для женщин и 9,5% для мужчин [6]. Однако распространенность холелитиаза существенно варьирует в зависимости от этнической принадлежности. Желчная колика случается в 1–4% случаев холелитиаза ежегодно [1, 7–9]. ОКХ встречается у 10–20% нелеченых пациентов [9]. Среди пациентов с ОКХ, выписанных домой без операции, вероятность проблем, связанных с холелитиазом, составляет 14, 19 и 29% через 6, 12 нед и 1 год соответственно. Рецидив симптомов проявляется желчной коликой в 70% случаев, в то время как обструкция желчевыводящих путей возникает у 24% из них, а панкреатит — в 6% случаев [10]. Несмотря на соответствующую частоту ОКХ, сохраняются существенные противоречия относительно диагностики и лечения этого заболевания. Токийские рекомендации (TR) 2007 и 2013 г. попытались установить объективные параметры для диагностики ОКХ [11, 12]. Однако продолжается дискуссия о диагностической ценности ультразвуковых признаков в каче-

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

В то время как TR определенно улучшили понимание ОКХ, некоторая их критика все же последовала [13, 14]. Действительно, в TR для некоторых рекомендаций весьма устарел список литературы, не была проведена балльная оценка ОКХ и не было проведено разделение между подозрением на воспаление желчного пузыря и системными признаками ОКХ. В конечном счете выводы не были четкими, потому что все различные лечебные подходы могут быть обоснованы «степенью тяжести холецистита». По этим причинам Всемирное общество неотложной хирургии (World Society of Emergency Surgery — WSES) приняло решение собрать согласительную конференцию для изучения и разрешения этих спорных моментов и для определения рекомендаций относительно диагностики и лечения ОКХ.

Материал и методы: организационная модель согласительной конференции

В августе 2013 г. научный комитет 2-го Всемирного конгресса WSES поддержал президента обще-

ства в организации согласительной конференции по ОКХ для того, чтобы разработать Рекомендации WSES по этой проблеме. Президент WSES назначил четырех членов в научный секретариат, восемь членов в организационный комитет и восемь членов в научный комитет, отобрав их среди экспертов-членов WSES. Восемь подходящих ключевых вопросов по диагностике и лечению ОКХ (**табл. 1**) были разработаны для всеобъемлющего анализа и полного освещения данной проблемы. Под наблюдением научного секретариата библиографический поиск по этим вопросам был выполнен экспертами-библиографами (медицинская библиотека больницы им. Папы Джiovанни XXIII в Бергамо, Италия), которые предоставили результаты электронного поиска в базах PubMed и EMBASE по май 2015 г. без временных или языковых ограничений. Ключевые слова, используемые для электронного поиска, представлены в **табл. 1**. Дополнительный ручной библиографический поиск выполнен каждым членом рабочей группы, участвовавшим в анализе вышеуказанных восьми вопросов. До начала согласительной конференции для каждого из восьми вопросов были сформулированы утверждения, а также указаны уровень доказательности (LoE) и степень рекомендаций (GoR) для каждого из этих утверждений. Для градации LoE и GoR была использована Оксфордская классификация 2011 г. (доступна по ссылке <http://www.cebm.net/explanagion-2011-ocbebm-levels-evidence/>). В последующем, также до начала согласительной конференции, предварительные утверждения и поддерживающие их доказательства были отправлены на рассмотрение всем участвующим членам согласительной конференции и членам совета WSES по электронной почте. Внесение изменений происходило в случае необходимости способом обратной связи.

Согласительная конференция по ОКХ прошла в Иерусалиме (Израиль) 6 июля 2015 г. в ходе 3-го Всемирного конгресса WSES. В первой части согласительной конференции член каждой группы представил каждое из утверждений вместе с LoE, GoR и списком литературы, поддерживающим каждое утверждение. После этого по каждому утверждению проводилось голосование («согласен» или «не согласен») с использованием электронной системы голосования. Процент согласий подсчитывался сразу же; в случае разногласий, превышающих 30% от участников голосования, утверждение подвергалось изменению после дискуссии. В дальнейшем были собраны комментарии по каждому утверждению; результаты содержатся в **Приложении 1**. Перед началом второй части согласительной конференции президент и представители от организационного комитета, научного комитета и научного секретариата видоизменили утверждения в соответствии с данными, полученными в ходе первой сессии согласительной конференции. Измененные утверждения были снова представлены аудитории. В ходе согласительной конференции полный алгоритм лечения ОКХ был разработан на основе результатов первой сессии согласительной конференции и представлен к голосованию на окончательное утверждение (**рис. 1**). Простые утверждения совместно с их LoE и GoR содержатся в **Приложении 2**. Все утверждения отражены в нижеследующем разделе «Результаты», посвященном восьми вопросам, с изложением соответствующей дискуссии и доказательной базой.

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

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

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

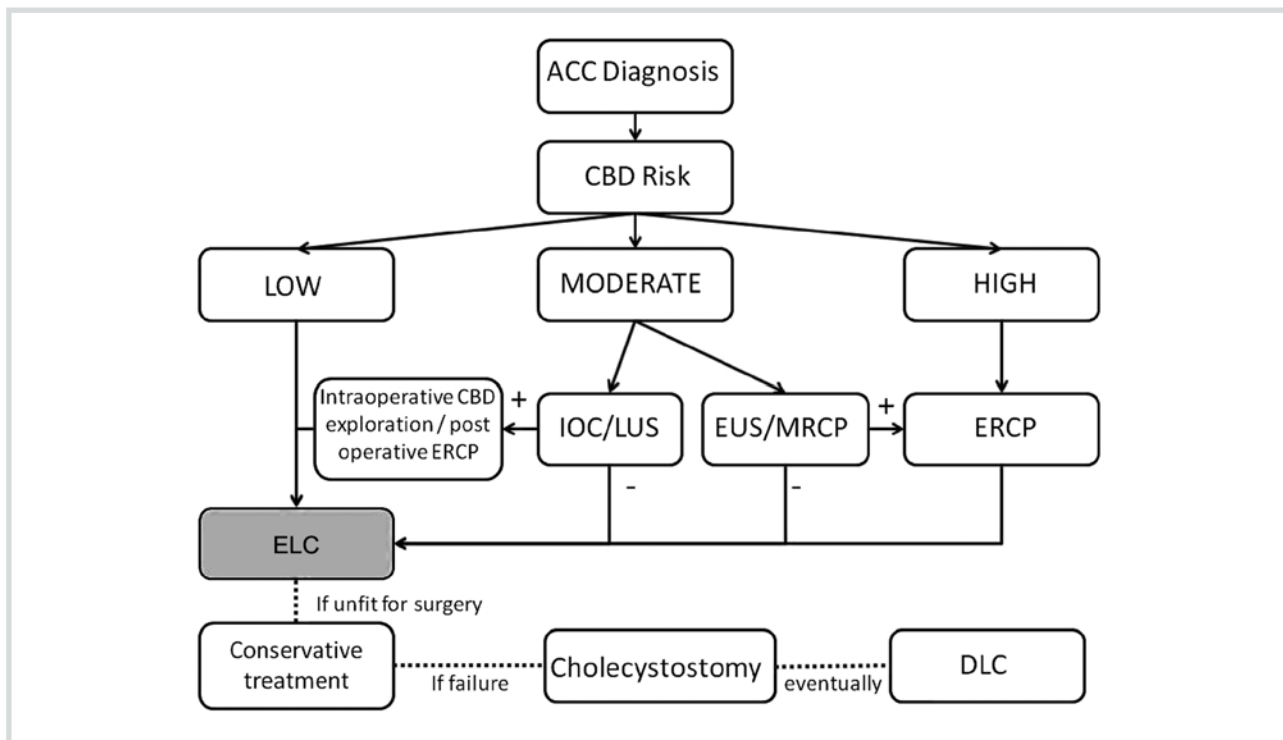


Figure 1. Comprehensive algorithm for the treatment of Acute Calculous Cholecystitis.

ACC: acute calculous cholecystitis; CBD: common bile duct; DLC: delayed laparoscopic cholecystectomy; ELC: early laparoscopic cholecystectomy; ERCP endoscopic retrograde cholangiopancreatography; EUS: endoscopic ultrasound; IOC: intraoperative cholangiography; LUS: laparoscopic ultrasound; MRCP magnetic resonance cholangiopancreatography.

Результаты

Диагноз: исследования

Хотя ОКХ — часто встречающееся заболевание, его диагностика остается очень проблемной. Различные диагностические критерии описаны в литературе, как показано при создании TP [12]. Доказательство наличия воспаления желчного пузыря, содержащего камни, — основа диагноза ОКХ, и доказательство это базируется на клинических, лабораторных, визуализационных данных.

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

В систематический обзор и метаанализ роли различных клинических признаков и тестов, проводимых у постели пациента, в диагностике ОКХ были включены 17 исследований, в которых была проведена количественная оценка диагностической значимости клинических тестов [15]. Двенадцать переменных относительно анамнеза и клинического об-

следования, 5 переменных, имеющих отношение к базовым лабораторным тестам, и одна переменная, представляющая собой сочетание клинического признака и лабораторного теста, были тестированы в когорте пациентов с абдоминальными болями и подозрением на острый холецистит. Результаты показали, что за исключением симптома Мерфи ни одно из суммарных положительных отношений правдоподобия (ОП, likelihoodratio — LR) клинического теста не было выше 1,6, и ни одно из суммарных отрицательных ОП не было меньше 0,4. Симптом Мерфи имел положительное ОП 2,8 (95% ДИ 0,8—8,6) и отрицательное ОП 0,5 (95% ДИ 0,2—1), но 95% ДИ включал значение 1. Хотя данное исследование было расценено в соответствии с Оксфордской классификацией как одно из высококачественных, оно имеет ряд ограничений. Это исследование не дало информации о доле пациентов с абдоминальными болями и доле пациентов с подозрением на острый холецистит. Хотя ОП значимо для оценки большей эффективности метода, объединение пациентов с абдоминальными болями и пациентов с подозрением на острый холецистит может быть источником разнородности выборки, так как различные показатели претестовой вероятности могут быть связаны с каждым из симптомов, модифицируя значения ОП. Более того, стандарты

показателей при постановке окончательного диагноза острого холецистита варьировали в различных исследованиях; это могло приводить к последующей необъективности результатов ввиду несовершенства стандартов. В конечном счете и ОКХ, и острый калькулезный холецистит были включены в качестве объекта изучения в данном обзоре; результаты могли отличаться, если бы в качестве объекта изучения выступал только ОКХ. В различных проспективных диагностических исследованиях данные анамнеза, физикального обследования и лабораторные тесты были оценены в большой когорте пациентов, страдающих абдоминальными болями [16]. Диагностическая точность в общей сложности 22 переменных факторов из анамнеза или клинических симптомов, 15 признаков, полученных в ходе физикального обследования, и 2 лабораторных теста были оценены с получением положительного ОП 25,7 и отрицательного ОП 0,24. Диагноз основывался на сочетании клинических тестов без детализации того, как эти клинические тесты комбинировались. Это исследование, возможно, имеет более низкую силу доказательности, но оно относится к крупному проспективному исследованию, включающему более 1300 пациентов.

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

Широкая доступность, неинвазивность, отсутствие дозы ионизирующего излучения и короткое время исследования являются теми характеристиками, которые делают УЗИ БП исследованием первой очереди у пациентов с ОКХ [17]. Диагноз ОКХ предполагает наличие двух факторов: камней в желчном пузыре и воспалительных изменений в его стенке. Нет сомнений в том, что УЗИ БП является для этого лучшим из доступных исследований первой очереди. Совокупная чувствительность и специфичность УЗИ БП в диагностике камней желчного пузыря составляют 84% (95% ДИ: 84—92%) и 99% (95% ДИ 99—100%) соответственно, если основываться на данных трех исследований [18].

Утверждение 1.3. УЗИ БП — это достаточно надежный метод обследования, но его чувствительность и специфичность в диагностике ОКХ относительно низки в соответствии с принятыми УЗИ критериями (LoE 3, GoR C)

Как показал недавний метаанализ, диагностическая эффективность УЗИ БП в диагностике воспаления желчного пузыря не так высока, как его эффективность в диагностике камней желчного пуз-

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

Утверждение 1.4. Доказательств диагностической точности компьютерной томографии (КТ) недостаточно. Несмотря на то что диагностическая точность магнитно-резонансной томографии (МРТ) может быть сопоставима с таковой при УЗИ БП, для подтверждения диагноза этого недостаточно. Холесцинтиграфия с иминодиуксусной

кислотой (HIDAscan) имеет наивысшую чувствительность и специфичность в диагностике острого холецистита, хотя ее малодоступность, время, затрачиваемое на проведение исследования, и неизбежное ионизирующее излучение при этом ограничивают ее применение (LoE 2, GoR B)

Вследствие слабой диагностической эффективности УЗИ БП в выявлении ОКХ следует оценить диагностическую точность других инструментальных методов. Метаанализ J. Kiewiet и соавт. [17] включил исследования КТ, МРТ, и HIDA в дополнение к УЗИ БП. Данные о диагностической точности КТ ограничены. J. Kiewiet и соавт. нашли только одно исследование, включающее 49 пациентов. КТ-признаки острого холецистита включали расширение желчного пузыря (41%), утолщение стенки желчного пузыря (59%), уплотнение жировой клетчатки вокруг желчного пузыря (52%), скопление жидкости вокруг желчного пузыря (31%), субсерозный отек (31%) и высокое разрежение желчи в желчном пузыре (24%) [21]. Таким образом, не существует патогномичного КТ-признака, который был бы полезен в диагностике ОКХ. Более того, ионизирующее излучение, которому подвергаются эти пациенты, является большой проблемой. Поэтому КТ обычно показано в случае неинтерпретируемого результата сонографии или если у пациента имеются нечетко выраженные признаки и симптомы [22]. J. Kiewiet и соавт. [17] включили три МРТ-исследования 131 пациента. Суммарная чувствительность была 85% (95% ДИ 66–95%) и специфичность — 81% (95% ДИ 69–90%). Имела место значимая неоднородность по чувствительности ($I^2=65\%$) и отсутствовала неоднородность по специфичности ($I^2=0\%$). Одновременное (head-to-head) сравнение полученных данных показало, что диагностическая точность МРТ сопоставима с таковой при УЗИ БП. Однако это сравнение было основано на двух исследованиях, включающих всего 59 пациентов, поэтому сила доказательства оказалась низкой. J. Kiewiet и соавт. в том же метаанализе проанализировали 40 исследований с общей выборкой 4090 пациентов, которым была выполнена холесцинтиграфия (HIDAscan). Суммарная чувствительность составила 96% (95% ДИ 94–97%) и специфичность — 90% (95% ДИ 86–93%) при отсутствии статистически значимой неоднородности по чувствительности ($I^2=18\%$), но при наличии значимой неоднородности по специфичности ($I^2=76\%$). В одновременном сравнении холесцинтиграфии с УЗИ БП, основанном на 11 исследованиях, включающих в общей сложности 1199 пациентов, было доказано, что холесцинтиграфия имеет более высокую диагностическую точность, чем УЗИ БП. Суммарная чувствительность холесцинтиграфии по сравнению с УЗИ БП составила 89% (95% ДИ 90–97%) и 80% (95% ДИ 71–87%) соответственно ($p<0,001$). Суммарная

специфичность холесцинтиграфии по сравнению с УЗИ БП составила 89% (95% ДИ 84–92%) и 75% (95% ДИ 67–82%) соответственно ($p<0,001$). Как сообщалось в литературе [23], и особенно отмечено J. Kiewiet и соавт. [17], недостаток информации о желчевыводящих путях, низкая доступность холесцинтиграфии и ее продолжительность, равная нескольким часам, значительно сокращают ее использование в клинической практике.

Утверждение 1.5. Клинические, лабораторные методы обследования и методы визуализации рекомендованы в их сочетании, хотя наилучшее сочетание методов по-прежнему неизвестно (LoE4, GoR C)

Сочетание клинических и ультразвуковых данных может улучшить диагностическую точность, однако исследования, которые сообщают результаты тех или иных комбинаций клинических методов и методов визуализации, встречаются редко. H. Hwang и соавт. [19] сообщили о 74% чувствительности и 62% специфичности комбинации положительного симптома Мерфи, повышенного числа нейтрофилов и положительных данных УЗИ БП. Следует отметить, что в рамках этого исследования чувствительность только повышенного числа нейтрофилов составила 79%, являясь, таким образом, выше, чем 74% чувствительность комбинации клинических, лабораторных тестов и данных УЗИ БП в совокупности. Более того, специфичность только УЗИ БП была равна 81%, что выше, чем 62%, полученных от клинических, лабораторных и ультразвуковых данных в совокупности.

В другом исследовании сообщалось о 97% чувствительности и 76% специфичности сочетания данных по С-реактивному белку и УЗИ БП. Однако с учетом критериев включения обобщение этих данных теряет ценность при переносе их в рутинную клиническую практику [24].

Исследование M. Yokoe и соавт. [12] оценивало критерии ТР и выявило для этих рекомендаций чувствительность 91,2% и специфичность 96,9%. В ТР объединены диагностические возможности различных клинических, лабораторных и визуализационных методов. Однако различные комбинации не были выделены в данном сообщении. Обобщение этих данных для применения в рутинной клинической практике может быть проблематичным вследствие тех критериев включения, которые были использованы в этом исследовании.

Полное физикальное обследование должно быть обязательно выполнено, о чем оставлена запись. Оно должно сочетаться с лабораторными анализами и УЗИ БП в целях выявления воспаления. В случае неопределенности данных УЗИ БП, но при наличии клинического подозрения на ОКХ не существует четкого указания, следует ли выполнять дорогостоящие, хоть и высокоточные методы диа-

гностики или лечить пациента эмпирически, как если бы пациент страдал ОКХ.

Лечение: лучшие подходы

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

Растворение камней желчного пузыря с помощью медикаментов или разрушение их посредством ЭУВЛ либо их сочетание вместо механического удаления никогда не были апробированы при ОКХ. Чтобы получить удовлетворительные результаты от применения этих вариантов лечения, требуется определенный подбор пациентов, у которых имели бы место: камни менее 5 мм в диаметре, единичные камни, холестериновые камни, функциональный желчный пузырь и целостность стенки желчного пузыря в случае направления наружных волн на желчный пузырь [25]. Частота рецидива после ЭУВЛ в течение 5 лет составляет от 30 до 50% [26]. Урсодезоксихолевая кислота была неэффективна в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном на материале пациентов, ожидающих плановой холецистэктомии при наличии печеночной колики [27]. Сохранение прежних патогенетических факторов, которые привели к формированию камней желчного пузыря, в первую очередь ответственно за рецидив заболевания после исчезновения камней вследствие нехирургического лечения [28].

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

Возможность удаления камней желчного пузыря другими путями, кроме холецистэктомии, никогда не была испытана при остром воспалении, а сообщения на эту тему крайне редки. В 2013 г. Z. Yong и соавт. [29] опубликовали результаты 316 последовательно выполненных лапароскопических пузырьсохраняющих холелитотомий. Одномоментное использование холедохоскопа для оценки качества очистки желчного пузыря коренным образом снизило частоту рецидива до 15%, по сравнению с 70% в ранних сообщениях 1980-х годов. Основное требование к подбору пациентов — это функционирующий желчный пузырь, что не встречается при ОКХ.

Утверждение 2.3. Хирургическое вмешательство лучше наблюдения при ОКХ в плане клинического результата и демонстрирует некоторое преимущество в плане соотношения «цена/эффективность» вследствие осложнений, связанных с желчными камнями и высокой

частотой повторного поступления пациента и хирургического пособия в группе наблюдения (LoE 3, GoR C)

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

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

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

Хотя ОКХ представляет собой воспалительный процесс на начальном этапе, вследствие окклюзии

желчно-пузырного протока камнем или отеком в случае длительного желчного стаза может присоединиться вторичная инфекция, что, в свою очередь, может привести к сепсису. В то время как многие врачи поддерживают рутинное назначение антибиотиков всем пациентам с установленным диагнозом острого холецистита, другие сокращают назначение антибиотиков, ограничивая контингент с антибиотикотерапией пациентами, имеющими риск развития сепсиса по полученным данным клинических, лабораторных и визуализационных методов [35]. Вследствие этого лечение пациентов, подлежащих отсроченной хирургии или наблюдению, начинают с антибиотиков. В метаанализе, включающем 9 РКИ случаев ранней или отсроченной холецистэктомии, С. Paré и соавт. сообщили о том, что среди 503 пациентов в группе отсроченной операции у 9,3% антибиотико- и поддерживающая терапия были неэффективны с самого начала и почти у 15%, вначале продемонстрировавших ответ на эту терапию, впоследствии развился рецидив. Частота незапланированных хирургических вмешательств составила 26,5%, а у 23% консервативная терапия в целом была безуспешной [36]. Подобные результаты были сообщены позже в кохрановском обзоре К. Gugusatu и соавт. в 2013 г., включающем только лапароскопическую холецистэктомию. Примерно у 18,3% пациентов, которые получали лечение антибиотиками и подвергались отсроченной лапароскопической холецистэктомии по поводу ОКХ, симптомы рецидивировали в течение периода ожидания [37]. В 2012 г. С. de Mestral и соавт. опубликовали анализ демографического исследования Онтарио—Канада за период 2004—2011 гг. Они набрали 25 397 пациентов с ОКХ. Около 41% этих пациентов не были прооперированы при поступлении. События, связанные с холелитиазом, учитывались через 6 нед, 12 нед и через 1 год. Частота возникновения таких событий составила 14, 19 и 29% соответственно. Панкреатит и обструкция желчевыводящих путей составили 30% от общего числа этих событий. Они чаще встречались у пациентов в возрасте от 18 до 34 лет [10].

Утверждение 2.5. Холецистэктомия является «золотым стандартом» лечения ОКХ (LoE 3, GoR C)

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

Нехирургические варианты лечения (такие как дренирование желчного пузыря) могут рассматриваться в лечении пациентов высокого хирургиче-

ского риска. Роль нехирургических методов лечения будет проанализирована в другой секции.

Антибиотикотерапия

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

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

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

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

Подходы к эмпирической антибиотикотерапии следует определять в соответствии с наиболее часто выделяемыми микроорганизмами, всегда имея в виду локальный тренд антибиотикорезистентности. Грамотрицательные аэробы, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, и анаэробы, особенно *Bacteroides fragilis*, наиболее часто встречаются среди микроорганизмов, выделяемых при инфекции желчевыво-

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

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

ABSCR — Antibiotics Bile/Serum Concentration Ratio.

дящих путей [41, 42]. Патогенность энтерококков при инфекциях желчевыводящих путей остается неясной, и специфическая терапия внебольничной инфекции желчевыводящих путей против этих микроорганизмов рутинно не рекомендуется [43]. Для некоторых пациентов с иммуносупрессией, например, после трансплантации печени всегда следует допускать наличие энтерококковой инфекции и принимать меры к ее лечению [44]. Основная антимикробная резистентность возникает вследствие расширенного спектра бета-лактамаз (ESBL), продуцируемых *Enterobacteriaceae*. Ее часто обнаруживают при внебольничной инфекции у пациентов, имеющих те сопутствующие заболевания, которые требуют частого назначения антибиотикотерапии [41, 42]. Внутригоспитальные инфекции часто вызваны более резистентными штаммами. Для этих инфекций рекомендуется комплексный подбор антибиотиков с более широким спектром, так как адекватная эмпирическая терапия является ключевым фактором, оказывающим влияние на послеоперационные осложнения и уровень летальности, особенно у пациентов в критическом состоянии [44]. Хотя нет клинических и экспериментальных данных в поддержку использования у этих пациентов антибиотиков, проникающих в желчевыводящие пути, эффективность антибиотиков в лечении билиарной инфекции может также зависеть от концентрации антибиотиков в желчевыводящих путях. Однако у пациентов с обструкцией желчных протоков проникновение антибиотиков в желчные пути может быть затруднено, и эффективная концентрация в желчных путях может быть достигнута только у малого числа пациентов [45]. Способность антибиотиков проникать в желчные пути (рассчитывается как отношение концентрации в желчи к концентрации в сыворотке) указана в табл. 2 [46].

Подбор антимикробной терапии при лечении крайне тяжелых пациентов с ОКХ может представлять трудности. У пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком абдоминальной природы ранняя точная эмпирическая антимикробная терапия оказывает существенное влияние на исход [47].

В проспективном обсервационном исследовании с участием 180 последовательно включенных пациентов с вторичным генерализованным перитонитом F. Riché и соавт. [48] показали существенно более высокую летальность при септическом шоке, чем без септического шока (35% против 8%).

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

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

Выявление причинного микроорганизма(ов) является необходимым шагом в лечении ОКХ, особенно у пациентов с высоким риском резистентности к антибиотикам, что случается при инфекциях, развившихся в стационаре. Сообщается, что культуры микроорганизмов высеваются из желчи и желчного пузыря при остром холецистите с частотой от 29 до 54% [51–58]. В табл. 3 указаны антимикробные препараты, предлагаемые для лечения при ОКХ.

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

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

Утверждение 4.1. Возраст пациента старше 80 лет при ОКХ является фактором риска плохого

Table 3. Antimicrobial regimens suggested for acute calculous cholecystitis

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

клинического течения, осложнений и смерти (LoE 3, GoR B)

Некоторые исследования определяют пожилой и старческий возраст как периоперационный фактор риска при холецистэктомии. Однако не ясно, является ли ранняя лапароскопическая холецистэктомия наилучшим методом лечения для престарелых пациентов с ОКХ. В ретроспективном когортном исследовании В. Kirshtein и соавт. возрастные группы выше и ниже 75 лет существенно отличались по уровню летальности (4,8% против 0,5%), заболеваемости (31% против 15%) и среднему койко-дню (3,9 против 2,8) [59]. Недавнее исследование L. Nielsen и соавт. показало, что отношение шансов (ОШ) по летальности у пациентов с ОКХ старше 80 лет с низким анестезиологическим риском (американский индекс анестезиолога (ASA) I—II) было значительно выше, чем в группе от 65 до 79 лет и от 50 до 64 лет (30,9, 5,5 и 1% соответственно) [60]. В соответствии с мнением S. Girgin и соавт. возраст пациентов, Мангеймский индекс перитонита ≥ 29 и сопутствующие заболевания существенно связаны с заболеваемостью, в то время как увеличение возраста и снижение числа лейкоцитов значимо связаны с летальностью при гангренозном холецистите [61]. В серии клинических случаев, описанных R. Lupinacci и соавт., летальность пациентов старше 80 лет составила 34,2% при срочной холецистэктомии по сравнению с 0% в группах планового и полупланового оперативного лечения. Заболеваемость и койко-день также отличались статистически значимо. Однако в этом исследовании пациенты с ASA III—IV встречались значимо чаще в группе срочной холецистэкто-

мии (76, 25,6 и 28,6% соответственно), а само число лапароскопических холецистэктомий было крайне мало (20, 81,3 и 82,8% соответственно) [62].

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

Утверждение 4.2. Сопутствующий сахарный диабет не является противопоказанием к срочной операции, но должен рассматриваться как часть всего спектра сопутствующих заболеваний пациента (LoE 3, GoR C)

В 1995 г. В. Shpitz и соавт. показали большую частоту возникновения сердечно-сосудистого заболевания и сопутствующей бактериобилии у диабетич-

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

Утверждение 4.3. *В настоящее время отсутствуют шкалы оценки риска хирургического вмешательства у пациентов с ОКХ. ASA, POSSUM и APACHE II позволяют определить риск хирургического вмешательства у пациентов с перфорацией желчного пузыря, наибольшая точность определяется по шкале APACHE II. Однако APACHE II создана для оценки риска заболеваемости и летальности у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии: ее использование для предоперационной оценки пациентов возможно лишь в виде расширенного применения оригинального варианта данной шкалы (LoE 4, GoR C). Следовательно, необходимы полноценные многоцентровые проспективные исследования для оценки различных факторов риска и необходимости использования различных шкал*

Ни одна из существующих клинических шкал для оценки хирургического риска при острой хирургической патологии не имеет обоснований для применения при ОКХ. В последнее время ТР 2013 пытались проанализировать неоднородность пациентов с ОКХ, оцениваемую при консервативном лечении, которая включает в себя определенную оценку рисков. Они предлагают этапную систему на основе критериев оценки степени тяжести, таких как степень местного воспаления и общее состояние пациентов, не применяя ни одну из актуальных клинических шкал оценки рисков [71]. Тем не менее их классификации не хватает клинической оценки, и она не была подтверждена исследованиями, показавшими улучшение результатов лечения после ее применения. Фактически, ретроспективные исследования не смогли показать существенную пользу

от данной классификации [13]. В 2006 г. N-J. Yi и соавт. распределили риски в соответствии со шкалой ASA. Исследование показало значимую разницу в заболеваемости (20% против 9,1%) у пациентов с ASA III по сравнению с пациентами с ASA I, без существенной разницы по количеству конверсий, времени восстановления и длительности послеоперационного периода [72]. Единственное доступное исследование по сравнению шкал оценки риска (ASA, APACHE II и POSSUM) не слишком информативно, так как анализу были подвергнуты группы пациентов с ОКХ, осложненным перфорацией. В исследовании подчеркивается значимое влияние всех трех шкал на заболеваемость и смертность. Шкалы POSSUM и APACHE II показали лучший результат при прогнозировании риска по сравнению с ASA [73]. Наконец, мы бы хотели отметить, что польза любой шкалы заключается именно в дополнении, а не в навязывании хирургического лечения: иными словами, не все особенности пациента (к примеру, недавняя установка коронарного стента, тромбоз легочной артерии и т.д.) будут учтены в любой шкале.

Расчет времени в хирургии: что такое ранняя холецистэктомия?

В нескольких РКИ изучали раннюю и отсроченную лапароскопическую холецистэктомию [74—82].

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

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

Определение ранней лапароскопической холецистэктомии, используемое в этих исследованиях, в которых сравнивалась ранняя и отсроченная лапароскопическая холецистэктомия, выполняемая в течение 6 нед после первоначального диагноза, было различным. Клинические данные были получены в результате исследований. В целом системный обзор и метаанализ РКИ, который включил

клинические данные 5 из 6 вышеупомянутых массивов, показал, что не было выявлено существенной разницы в частоте развития осложнений или конверсий в открытую холецистэктомию между неотложной и отсроченной лапароскопической холецистэктомией, а среднее количество дней госпитализации при ранней лапароскопической холецистэктомии достоверно оказалось на 4 дня меньше, чем при отложенной хирургической активности [37]. Шестое исследование, которое не было включено в системный анализ, также показало схожие результаты (т.е. не было отмечено значимой разницы в частоте развития осложнений между неотложной и отсроченной лапароскопической холецистэктомией, а пребывание в стационаре было меньше на 4 дня при ранней лапароскопической холецистэктомии по сравнению с отсроченной), несмотря на включение в массив пациентов с симптоматикой в течение 72 ч и более [81].

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

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

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

В одном из РКИ с участием пациентов с ОКХ сравнили раннюю лапароскопическую холецистэк-

томию, выполняемую так быстро, как только позволяет занятость операционной, с ранней лапароскопической холецистэктомией, выполняемой после разрешения симптомов, но в течение 5 дней с момента поступления [74]. Длительность симптоматики до госпитализации не оценивалась в данном исследовании. Не было отмечено статистически значимых различий в частоте осложнений или конверсии в открытую холецистэктомию между пациентами, которым была выполнена операция при первой возможности, по сравнению с теми, кто перенес операцию после разрешения симптомов, но в течение 5 дней с момента поступления [74]. Тем не менее продолжительность пребывания в стационаре была меньше у пациентов, которым операция была выполнена при первой возможности, по сравнению с теми пациентами, у которых операция была выполнена после исчезновения симптоматики, но в течение 5 дней с момента поступления [74]. Данные масштабного анализа около 95 000 пациентов с ОКХ показали, что пациенты, которым была выполнена операция в течение 2 дней после госпитализации, имели меньшее количество осложнений, чем те, кто был прооперирован со 2-х по 5-е сутки, а также те, кто перенес операцию между 6-ми и 10-ми сутками. Значимой разницы в группах по конверсии в открытую операцию не отмечено [84]. Наконец, некоторые исследования показывают, что скорейшее выполнение холецистэктомии снижает общую стоимость лечения [83, 85, 86].

Вид хирургического вмешательства

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

В соответствии с TP13, лапароскопическая холецистэктомию в настоящее время принята в качестве безопасной хирургической техники при выполнении опытными хирургами, даже при ОКХ. В TP13 описано хирургическое лечение ОКХ в зависимости от степени тяжести заболевания. Ранняя лапароскопическая холецистэктомию показана пациентам с I (легкой) степенью ОКХ. Ранняя лапароскопическая холецистэктомию также показана пациентам со II (средней) степенью ОКХ в специализированных учреждениях, но в случае признаков серьезного локального воспалительного процесса (лейкоциты >18 000; мягкое образование в правом подреберье, определяемое пальпаторно; более 72 ч от начала заболевания) следует назначать консервативное лечение с дренированием желчного пузыря и последующей отсроченной холецистэктомией. У пациентов с тяжелыми местными осложнениями, такими как желчный перитонит, эмфизематозный, гангренозный и гнойный холецистит, проводится неотложная

операция (открытая или лапароскопическая) наряду с обычной вспомогательной терапией. Для III (тяжелой) степени ОКХ ТР13 предлагают дренирование желчного пузыря и отсроченную холецистэктомию после улучшения общего состояния пациента [71]. Некоторые научные общества также рекомендуют, даже активнее, чем ТР13, применять лапароскопическую холецистэктомию при ОКХ в качестве операции выбора [87—89].

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

Хотя G. Borzellino и соавт. в своем метаанализе показали, что лапароскопия не показана всем пациентам с ОКХ ввиду трудности выполнения холецистэктомии у больных с тяжелой формой воспаления [90], несколько последних клинических анализов, рандомизированных исследований сравнили лапароскопическую и открытую холецистэктомию ОКХ [91—100]. Недавно опубликованные результаты метаанализа показали, что лапароскопическая холецистэктомию при ОКХ является предпочтительным вариантом с более низкой смертностью и заболеваемостью, существенно меньшим периодом послеоперационного пребывания в стационаре и меньшей частотой развития пневмонии и раневой инфекции по сравнению с открытым доступом. Коэффициент конверсии — в диапазоне от 8 до 35% [101].

Утверждение 6.3. Среди пациентов с высоким риском — при наличии цирроза печени класса А и В по Чайлд—Пью, беременности и в возрасте более 80 лет лапароскопическая холецистэктомию при ОКХ является доступной и безопасной операцией (LoE 3, GoR C)

Некоторые исследования показали, что лапароскопическая холецистэктомию должна быть операцией выбора у определенных категорий пациентов, таких как пожилые люди или беременные женщины [102, 103]. Согласно метаанализу, опубликованному B. de Goede и соавт., плановая лапароскопическая холецистэктомию у пациентов с циррозом печени класса А и В по Чайлд—Пью ведет к значительно меньшему количеству послеоперационных осложнений, уменьшению длительности госпитализации и более быстрому возвращению к полноценному питанию по сравнению с открытой операцией [104]. Согласно V. Lucidi и соавт., лапароскопическую холецистэктомию следует рекомендовать в качестве операции выбора у пациентов с циррозом печени; однако рекомендации для лапароскопической холецистэктомии у больных с циррозом печени класса С окончательно не определены [105]. Цирроз является существенным фактором риска в хирургии. Лапаро-

скопическая холецистэктомию у пациентов с циррозом существенно увеличивает продолжительность хирургического вмешательства, увеличивает интраоперационную кровопотерю, частоту конверсий, длительность госпитализации, общую заболеваемость и летальность по сравнению с пациентами без цирроза [106]. Степень тяжести заболевания у пациентов с циррозом, перенесших лапароскопическую холецистэктомию, непосредственно связана со степенью тяжести цирроза печени по Чайлд—Пью [107, 108]. У пациентов с прогрессирующим циррозом и тяжелой степенью портальной гипертензии могут возникнуть определенные интраоперационные технические трудности, такие как наличие портальной каверномы, трудность доступа к треугольнику Кало и диссекции ворот желчного пузыря, наличие спаек и патологического разрастания сосудов или трудности в остановке кровотечения из ложа печени. Субтотальная холецистэктомию может позволить избежать многих из этих трудностей [109]. В итоге лапароскопическая операция должна быть методом выбора при холецистэктомии у пациентов с циррозом печени класса А и В по Чайлд—Пью. Выбор доступа у пациентов с циррозом печени класса С по Чайлд—Пью до сих пор остается предметом для дискуссий. В первую очередь необходимо избегать выполнения холецистэктомии у таких пациентов, пока не появятся четкие показания, например ОКХ, резистентный к антибактериальным препаратам [105].

Утверждение 6.4. Лапароскопическая или открытая субтотальная холецистэктомию является правильным выбором при прогрессирующем воспалительном процессе, гангрене желчного пузыря или при условиях «трудного желчного пузыря», когда анатомическое строение является тяжелым для восприятия и наиболее вероятно повреждение общего желчного протока (LoE 2, GoR A)

Недавно проведенный M. Elshaer и соавт. системный обзор с метаанализом показал, что субтотальная холецистэктомию выполнялась при помощи лапароскопии (72,9%), открытым доступом (19,0%) и с применением лапароскопии с последующей конверсией в открытый доступ (8,0%). Наиболее частыми показаниями были тяжелый холецистит (72,1%), сопровождающийся холелитиазом с циррозом печени и портальной гипертензией (18,2%), и эмпиема или перфорация желчного пузыря (6,1%). Они пришли к выводу, что субтотальная холецистэктомию является важным инструментом при сложных холецистэктомиях и достигает частоты развития осложнений, сравнимой с таковой при тотальной холецистэктомии в простых случаях [110]. Альтернативная хирургическая тактика заключается в выделении дна желчного пузыря, после чего поэтапно выделяются воронка желчного пузыря, пузырный

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

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

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

стоятельно рассмотреть возможность перехода к открытой холецистэктомии.

Желчный камень в общем желчном протоке: подозрение и диагностика

Холедохолитиаз, т.е. наличие камней в общем желчном протоке, наблюдается в 10–20% случаев у пациентов с желчнокаменной болезнью, с более низкой частотой при ОКХ, находящейся в диапазоне от 5 до 15% [119–122]. Обследование с целью выявления холедохолитиаза требует времени и может отсрочить хирургическое вмешательство. В связи с относительно низкой частотой встречаемости холедохолитиаза при ОКХ, проблема заключается в выявлении пациентов с высокой вероятностью наличия холедохолитиаза, у которых дальнейший диагностический поиск приведет к положительному результату и в конечном счете удалению камней. Необычным состоянием, имитирующим холедохолитиаз, является синдром Мириззи, который встречается у 1% больных с холедохолитиазом: предоперационное обследование может помочь в диагностике, хотя в подавляющем большинстве случаев признаки данного синдрома обнаруживаются во время операции [123, 124].

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

Биохимический анализ крови издавна имел большую практическую значимость для определения наличия холедохолитиаза. Тем не менее большинство опубликованных исследований описывают пациентов без ОКХ, а также включают в описание пациентов с бессимптомным холелитиазом. Показатели биохимических ферментов печени в пределах нормы имеют отрицательную прогностическую ценность, равную 97%, в то время как положительная прогностическая ценность любых отклонений от нормы составляет всего 15% [125]. Положительная прогностическая ценность функции печени является сомнительным инструментом для верификации холедохолитиаза даже в случаях без ОКХ и находится в пределах от 25 до 50% [119, 126, 127]. На самом деле при ОКХ показатели биохимического анализа крови могут быть изменены из-за острого воспалительного процесса желчного пузыря и желчевыводящих путей. От 15 до 50% пациентов с ОКХ показывают повышение ферментов печени без наличия холедохолитиаза. S. Song и соавт. продемонстрировали, что 424 из 1178 пациентов с ОКХ имели повышенные показатели печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза — АЛТ и аспартатамино-трансфераза — АСТ более чем в 2 раза превышали

верхнюю границу нормы), из них только у 246 (58%) был диагностирован холедохолитиаз [128]. С. Chang и соавт. показали, что 51 и 41% пациентов с ОКХ без холедохолитиаза имели повышенный уровень АЛТ и АСТ соответственно. Тем не менее повышение уровня билирубина с лейкоцитозом может предсказать развитие гангренозного холецистита [129]. М. Padda и соавт. показали, что около 30% пациентов с ОКХ без холедохолитиаза имели отклонения от нормы щелочной фосфатазы (ЩФ) и/или билирубина, а 50% имели изменение уровня АЛТ. Среди пациентов с ОКХ и холедохолитиазом 77% имели отклонения от нормы ЩФ, 60% — изменения количества билирубина и 90% — повышенный уровень АЛТ. При многомерном анализе увеличенный размер общего желчного протока и повышенный уровень АЛТ и ЩФ располагали к развитию холедохолитиаза [130]. Диагностическая точность показателей, таких как билирубин в сыворотке крови, увеличивается для холестаза в зависимости от продолжительности и тяжести обструкции. Специфичность уровня билирубина в сыворотке крови для холедохолитиаза составила 60% с пороговым уровнем 1,7 мг/дл и 75% при достижении порога в 4 мг/дл [126]. Тем не менее средний уровень билирубина у больных с холедохолитиазом обычно ниже (1,5—1,9 мг/дл) [119, 127]. В проспективном исследовании J. Silverstein и соавт. сообщили о диагностической точности билирубина и ЩФ в сыворотке на двух пороговых уровнях для каждого показателя. Билирубин в сыворотке крови при показателе более чем 2,23 мкмоль/л имел чувствительность 0,84 (95% ДИ 0,65—0,94) и специфичность 0,91 (ДИ 0,86—0,94). Анализ билирубина при пороговом значении, которое более чем в 2 раза превышало верхнюю границу нормы, имел чувствительность 0,42 (95% ДИ 0,22—0,63) и специфичность 0,97 (95% ДИ 0,95—0,99). Для ЩФ при пороговом значении более 125 ед/л, чувствительность составила 0,92 (95% ДИ 0,74—0,99), а специфичность — 0,79 (95% ДИ 0,74—0,84). Для ЩФ при превышении верхней границы нормы в 2 раза и более чувствительность составила 0,38 (95% ДИ 0,19—0,59), а специфичность — 0,97 (95% ДИ: 0,95—0,99) [131, 132].

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

УЗИ является методом выбора среди лучевых методов диагностики ОКХ. Общий желчный проток может быть одновременно визуализирован и исследован. Недавно были опубликованы результаты метаанализа, который оценивал диагностические воз-

можности УЗИ [131]: чувствительность метода в диапазоне от 0,32 до 1,00 с суммарным показателем чувствительности 0,73 (95% ДИ 0,44—0,90), специфичность колебалась в пределах от 0,77 до 0,97 с суммарным показателем 0,91 (95% ДИ 0,84—0,95). В ретроспективном анализе J. Boys и соавт. [134] показали, что при УЗИ диаметр общего желчного протока у пациентов с ОКХ без холедохолитиаза и с холедохолитиазом составил 5,8 и 7,1 мм соответственно ($p=0,004$). Диаметр более 10 мм был связан с холедохолитиазом в 39% случаев, а диаметр менее 9,9 мм был связан с наличием камней в общем желчном протоке в 14% случаев. Авторы пришли к выводу, что изменение диаметра общего желчного протока при УЗИ не является достаточным критерием для выявления пациентов с существенным риском развития холедохолитиаза.

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

Несколько прогностических шкал для холедохолитиаза были предложены и одобрены, но ни одна из них не является специфичной для ОКХ. Применение этих шкал в клинической практике на данный момент сомнительно [126, 134—138]. Клиницисты сочетают одни и те же клинические признаки по-разному. М. Huguiet и соавт. сочетают диаметр общего желчного протока более 12 мм, камни в желчном пузыре менее 10 мм, пожилой возраст и выраженную симптоматику заболевания; А. Varkun и соавт. комбинируют возраст старше 55 лет, повышенный уровень билирубина в сыворотке крови, расширенный общий желчный проток и признаки холедохолитиаза; N. Menezes сочетает возраст более 55 лет, мужской пол, восходящий холангит, расширенный общий желчный проток, холедохолитиаз и изменения показателей ферментов печени; H. Soltan и соавт. включают клиническую картину заболевания, изменения в показателях ферментов печени, расширенный общий желчный проток и наличие холедохолитиаза; H. Sun и соавт. комбинируют мужской пол, изменения показателей печеночных ферментов и расширение общего желчного протока; L. Sarli и соавт. сочетают положительный результат при УЗИ и изменения показателей ферментов печени. Американское общество гастроинтестинальных эндоскопистов (ASGE) и Общество американских гастроинтестинальных эндоскопических хирургов (SAGES) комбинировали различные опубликованные клинические шкалы и предложили разделение пациентов на три уровня риска развития холедохолитиаза: низкий риск (<10%), умеренный (от 10 до 50%) и высокий (>50%), основываясь на прогностических факторах, указывающих на предрасположенность к холедохолитиазу, упомянутых в своих

рекомендациях [139]. Предложенная классификация имеет четко выраженные последствия лечения пациентов. При низком риске холедохолитиаза необходимо выполнять операцию без дальнейшего диагностического поиска. Пациенты с умеренным риском должны быть подвергнуты второму уровню обследования: предоперационное эндоскопическое УЗИ или магнитно-резонансная холангиопанкреатография, либо интраоперационное выполнение лапароскопического УЗИ или лапароскопической холангиографии, чтобы выбрать пациентов, которые нуждаются в хирургическом удалении камней во время или после операции. Пациентам с высоким риском холедохолитиаза должна выполняться диагностическая и лечебная эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ).

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

Рекомендации ASGE являются наилучшим инструментом для диагностики и лечения холедохолитиаза при ОКХ [139]. Тем не менее, согласно этой классификации, более 50% пациентов с высоким риском столкнутся с развитием холедохолитиаза, а это означает, что у остальных 49% пациентов, которым будет выполнена ЭРХПГ, холедохолитиаз может не обнаружиться, и принимая во внимание возможные осложнения ЭРХПГ, это является неприемлемым. По этой причине мы предпочитаем более осторожный подход: только пациентов с признаками холедохолитиаза при УЗИ следует относить к высокому риску, после чего непосредственно выполнять диагностическую и лечебную ЭРХПГ; пациентов с общим билирубином в крови >4 мг/дл или с увеличенным диаметром общего желчного протока при УЗИ и с уровнем билирубина от 1,8 до 4 мг/дл следует относить к группе умеренного риска, и им необходимо пройти дальнейшее обследование, включая эндоскопическое УЗИ или МРХПГ, либо интраоперационное лапароскопическое УЗИ или холангиографию, для того чтобы избежать осложнений ЭРХПГ. Модифицированная классификация рисков развития холедохолитиаза представлена в табл. 4.

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

Два лучевых метода диагностики холедохолитиаза перед оперативным пособием являются наиболее

Table 4. Predictive factors and risk classes for choledocholithiasis

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

более доступными — МРХПГ и эндоскопическое УЗИ. Данные диагностические методики в соответствии с рекомендациями ASGE [139] должны быть использованы у пациентов с умеренным риском холедохолитиаза, что приводит к отсрочке окончательного лечения ОКХ [133]. С другой стороны, эти тесты могут исключить наличие холедохолитиаза с высокой точностью, что позволит избежать дальнейшего применения таких инвазивных процедур, как ЭРХПГ или интраоперационная холангиография с их осложнениями. На деле использование данных методов сократило применение ЭРХПГ на 30—75% [140—142]. В кохрановском метаанализе провели сравнение этих двух различных методов [143]; оба имели хорошую диагностическую точность и достоверно не различались между собой: общая чувствительность 95% у эндоскопического УЗИ и 93% — у МРХПГ и общая специфичность 97 и 96% соответственно. Как отмечают некоторые авторы, интерпретирующие схожие результаты, необходимо учитывать другие факторы (доступность, стоимость, наличие обученного персонала, время задержки хирургического вмешательства) помимо диагностической эффективности методики, что может также существенно повлиять на принятие решения при выборе метода визуализации [144].

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

ЭРХПГ имеет как диагностическое, так и лечебное значение относительно холедохолитиаза, но является инвазивной процедурой с потенциальными серьезными осложнениями. В литературе подчеркивается, что диагностическая ЭРХПГ имеет свои риски. Осложнения, которые могут развиваться после диагностической ЭРХПГ, включают панкреатит,

холангит, кровотечение, перфорацию двенадцатиперстной кишки и аллергическую реакцию на контрастное вещество. Частота осложнений составляет от 1 до 2% и увеличивается до 10% при выполнении сфинктеротомии [145—148]. С другой стороны, интраоперационная холангиография значительно увеличивает продолжительность операции [149] и требует присутствия обученного персонала в операционной. Что не всегда доступно, особенно в неотложных ситуациях при внеплановых операциях, как в случае с ОКХ. Положительные находки во время интраоперационной холангиографии приводят к интраоперационному удалению камней из общего желчного протока, что также увеличивает общую продолжительность операции. Недавно были опубликованы результаты метаанализа, в котором сравнивали два метода [131]: для ЭРХПГ общая чувствительность составила 0,83 (95% ДИ 0,72—0,90), специфичность — 0,99 (95% ДИ 0,94—1,00); для интраоперационной холангиографии общая чувствительность составила 0,99 (95% ДИ 0,83—1,00), специфичность — 0,99 (95% ДИ 0,95—1,00). Чувствительность показала слабую статистическую разницу ($p=0,05$), но из-за качества и методологии выполненных исследований данные диагностические методики должны быть оценены эквивалентно. В последнее время лапароскопическое УЗИ начали активно применять для диагностики холедохолитиаза. Недавно проведенный метаанализ показал, что интраоперационная холангиография и лапароскопическое УЗИ имеют одинаковую чувствительность и схожую специфичность для верификации холедохолитиаза [150]. Как и в случае с интраоперационной холангиографией, интраоперационное обнаружение камней в общем желчном протоке приводит к хирургическому вмешательству на общем желчном протоке и увеличению времени операции.

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

Камни общего желчного протока могут быть удалены с применением различных техник и в разное время: предоперационная ЭРХПГ со сфинктеротомией, интраоперационная ЭРХПГ со сфинктеротомией, лапароскопическая или открытая операция с доступом к общему желчному протоку или послеоперационная ЭРХПГ со сфинктеротомией. Систематический обзор позволил выявить отличия между этими методами [151]. Каких-либо различий с точки зрения развития осложнений, смертности и частоты положительных исходов лечения не выявлено. Таким образом, эти техники следует рассматривать как альтернативные методики. Еще один метаанализ исследовал две различные методи-

ки ЭРХПГ со сфинктеротомией: предоперационная и интраоперационная по методике «рандеву» [152]. Эти два метода были аналогичны по своей безопасности и эффективности; интраоперационное применение снизило риск развития послеоперационного панкреатита, но оно требует наличия высококвалифицированных специалистов и увеличивает общее время оперативного вмешательства.

Альтернативные методы лечения пациентов с высоким риском

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

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

Дренаживание желчного пузыря, также известное как чрескожная холецистостомия (ЧХ), является потенциальной альтернативой холецистэктомии у пациентов с высокой степенью риска, но его роль трудно определить, так как категория пациентов высокого риска трактуется неоднозначно. Дренаж желчного пузыря создает декомпрессию желчного пузыря и обеспечивает отток инфицированной желчи или гноя без необходимости удаления желчного пузыря. Удаление отделяемого гнойно-воспалительного процесса, в дополнение к антибактериальной терапии, может привести к уменьшению выраженности воспалительного процесса с улучшением клинической картины. Существует несколько исследований, как ретроспективных, так и проспективных, посвященных вопросу холецистостомии. В систематический обзор литературы были включены 53 исследования с общей выборкой 1918 пациентов, показавшие высокий уровень эффективности процедуры (85,6%) с низким уровнем летального исхода (0,36%); тем не менее летальный исход в течение 30 дней наблюдался у 15,4% пациентов [153]. Основным ограничением исследования было включение больных как с острым акалькулезным холециститом, так и с ОКХ. После появления вышеупомянутого обзора было опубликовано около 27 исследований, в которых рассматриваемые категории пациентов, критерии включения, результаты и даже выводы у

разных авторов существенно отличались [158]. С учетом этих особенностей летальность при холецистостомии колеблется в пределах от 4 до 50%, а частота осложнений находится в диапазоне от 8,2 до 62%.

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

Холецистостомия может быть выполнена с помощью различных техник, которые приведены в ТР13 [159]. К ним относятся ЧЧДЖП, чрескожная чреспеченочная пункция желчного пузыря (ЧЧПЖП), эндоскопическое назобилиарное дренирование желчного пузыря, эндоскопическое стентирование желчного пузыря и дренирование желчного пузыря через антральный отдел желудка или двенадцатиперстную кишку под контролем эндоскопического УЗИ. В контролируемом исследовании, выполненном К. Ito и соавт. [161], было проведено сравнение ЧЧДЖП и ЧЧПЖП. Все пациенты с ОКХ получали консервативную терапию и те пациенты, у которых не было отмечено положительной динамики после 24 ч лечения, были случайным образом разделены на группу с ЧЧДЖП и ЧЧПЖП. ЧЧДЖП показало более высокую клиническую эффективность по сравнению с аспирационной методикой, частота развития осложнений оказалась на одном уровне. Однако это исследование включало пациентов как с высоким, так и с низким уровнем риска. Других качественных исследований методики дренирования желчного пузыря на данный момент не существует. Наконец, в случае обструкции пузырного протока для дренирования желчного пузыря однозначно должна выполняться только ЧЧДЖП.

Утверждение 8.3. ЧХ может рассматриваться как возможная альтернатива хирургическому лечению при неэффективности консервативной терапии у пациентов, которые имеют противопоказания для экстренной хирургии в виде тяжелых сопутствующих заболеваний (LoE 2, GoR B)

ТР13 считают, что дренирование желчного пузыря является обязательной манипуляцией при тяжелой степени (по Токийской классификации [12]) острого холецистита и предлагают его использование при средней степени, когда консервативное лечение оказалось неэффективным. Группа экспертов ТР13, утверждает, что это эффективная методика у больных в критическом состоянии, особенно у пожилых пациентов и пациентов с осложнениями; однако на данный момент отсутствует доказательная база, подтверждающая данное заявление. Natzidakis и соавт. опубликовали в 2002 г. рандомизированное исследование, в котором сравнили ЧХ и консерва-

тивное лечение у больных с острым акалькулезным холециститом и ОКХ [161]: значимых различий в показателях смертности и частоте осложнений не выявлено. N. Akyürek и соавт. опубликовали в 2005 г. исследование, в котором пациенты с ОКХ рандомизированно получали лечение в виде ЧХ и последующей ранней лапароскопической холецистэктомии или консервативной терапии и последующей отсроченной лапароскопической холецистэктомии [162]. Существенных различий в показателях смертности и частоты осложнений получено не было; комбинация ЧХ и ранней лапароскопической холецистэктомии привела к уменьшению длительности пребывания в стационаре и стоимости лечения. E. Melloul и соавт. в 2011 г. представили ретроспективное управляемое исследование у больных в критическом состоянии с билиарным сепсисом, которым выполнялась ранняя лапароскопическая холецистэктомия или ЧХ [163]: показатель летальности не отличался между этими двумя методиками, но при ранней лапароскопической холецистэктомии отмечена большая частота развития осложнений. Испанское ретроспективное исследование [164] сравнило пациентов с ОКХ в критическом состоянии, которые перенесли ЧХ или раннюю лапароскопическую холецистэктомию. Они обнаружили значительно более высокий уровень смертности в группе с ЧХ; однако это исследование невысокого качества и имеет ряд ограничений, таких как ретроспективный дизайн исследования и критерии отбора. K. Gurusamy и соавт. в систематическом кохрановском обзоре изучили роль холецистостомии на материале двух рандомизированных исследований с отбором пациентов высокого риска, и признали: «Мы не можем определить роль ЧХ в лечении группы пациентов высокого риска с ОКХ» [165]. В настоящее время проходит исследование CHOCOLATE [161]: это РКИ, в котором сравнивают ЧХ и раннюю лапароскопическую холецистэктомию у пациентов в критическом состоянии (7–14 баллов по шкале APACHE) с ОКХ; полученные результаты могут прояснить реальную роль чрескожного дренирования желчного пузыря. Дренирование желчного пузыря даже определено как процедура, выполняемая тем пациентам, у которых не было отмечено положительной динамики после консервативного лечения в течение 24 или 48 ч. Перспективное исследование O. Barak и соавт. [166] показало, что возраст старше 70 лет, сахарный диабет, тахикардия и увеличенный желчный пузырь при поступлении в стационар являются факторами, предсказывающими неэффективность консервативной терапии через 24 ч наблюдения, в то время как лейкоцитоз $>15\,000$ клеток/мм³, повышенная температура и возраст старше 70 лет также указывают на безуспешность консервативного лечения в течение 48 ч наблюдения. Также не имеется определенной схемы антибактериальной

терапии, применяемой при ЧХ. Ни в одном из рассмотренных исследований не назван конкретный препарат. Нет никаких доказательств о необходимости использования определенной схемы антибактериальной терапии. Вопросы антимикробной терапии рассмотрены в соответствующем разделе. В настоящее время ЧХ кажется безопасной и эффективной процедурой у больных в критическом состоянии с ОКХ. Тем не менее никаких доказательств о ее превосходстве над консервативным лечением или над ранней лапароскопической холецистэктомией не получено.

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

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

Выводы: серые пятна и возможности для дальнейших исследований

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

Основываясь на данных, включенных в настоящие рекомендации, можно констатировать, что ранняя лапароскопическая холецистэктомия является методом выбора при лечении ОКХ, а послеоперационная антибактериальная терапия при неосложненной форме холецистита не является необходимой. Кроме того, были также опубликованы исследования с высоким уровнем доказательности по лечению холедохолитиаза. Визуализация камней в общем желчном протоке при помощи УЗИ является достоверным критерием; у пациентов с высоким риском холедохолитиаза должна выполняться дооперационная ЭРХПГ; у пациентов с умеренным риском должно выполняться неинвазивное предоперационное обследование. Однако в обоих случаях интраоперационная оценка и принятие решения являются рекомендуемым вариантом с высоким уровнем достоверности. Кроме того, мы не нашли исследований, изучающих экономическую рента-

бельность чреспузырного удаления мелких камней из общего желчного протока.

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

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

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

Согласно некоторым высококачественным исследованиям, субтотальная холецистэктомия и низкий порог для выполнения конверсии должны быть рекомендованы в случае интраоперационного выявления тяжелого острого воспалительного процесса в желчном пузыре. И хотя порог выполнения конверсии сильно зависит от опыта и навыков хирурга, мы поддерживаем разработку интраоперационной шкалы оценки для помощи хирургу в принятии решения о завершении операции частичной холецистэктомии при переходе в открытый доступ в случаях, когда методика «безопасного критического взгляда» может быть применена только с существенным риском.

Приложение 1

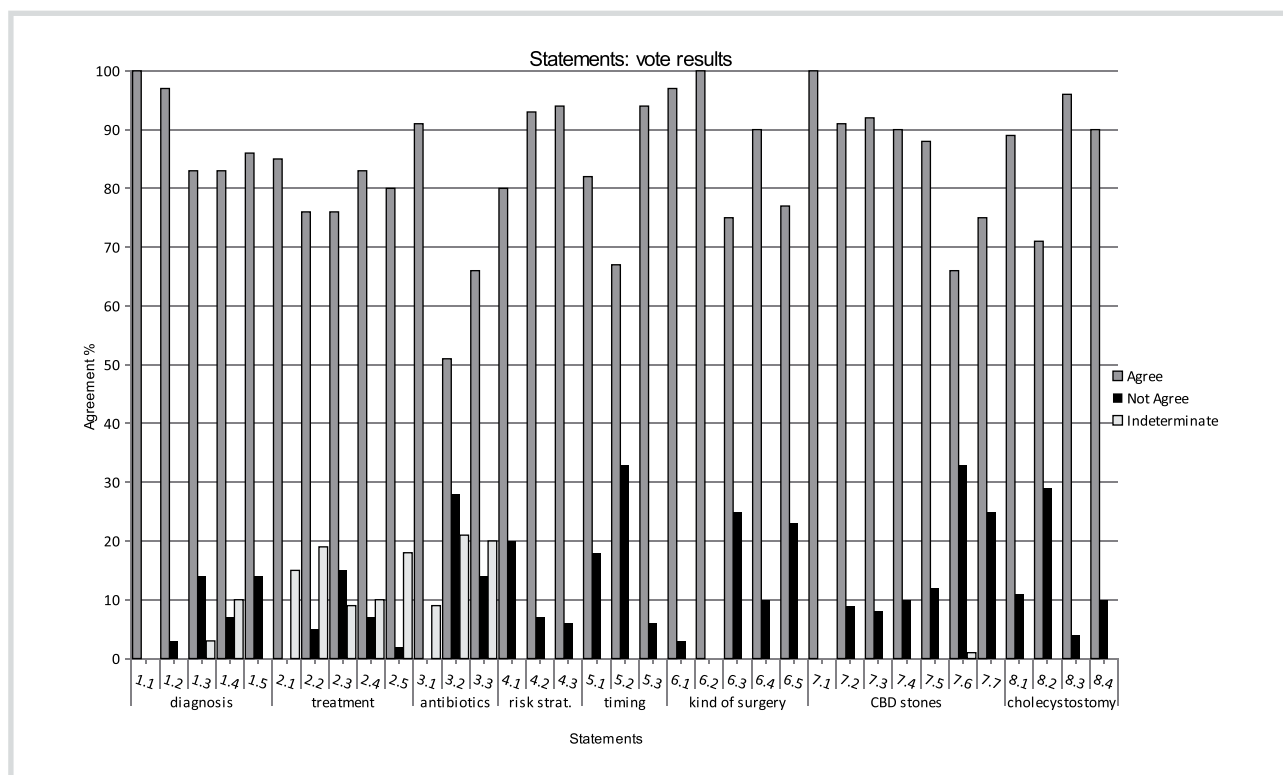


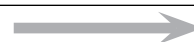
Figure 2. Vote results of statements.

Приложение 2

Нормативы, принятые ВОЭХ (Всемирное общество экстренной хирургии)

Раздел	#	LoE	GoR	
Диагноз	1.1	4	C	Не существует единого клинического или лабораторного исследования с достаточной диагностической точностью для установления или исключения острого холецистита. При сочетании детального анамнеза, полного клинического обследования и лабораторных анализов возможно подтверждение диагноза ОХЦ? (острого холецистита)
	1.2	2	B	Ультразвук брюшной полости (УЗБП) является предпочтительным первоначальным методом исследования у пациентов с подозрением на ОХЦ из-за его более низкой стоимости, лучшей доступности, отсутствия инвазивности и высокой точности визуализации камней желчного пузыря
	1.3	3	C	Исследование является довольно надежным методом, но его чувствительность и специфичность для диагностики ОХЦ могут быть относительно низкими согласно принятым критериям УЗБП
	1.4	2	B	Недостаточно доказательств использования компьютерной томографии (КТ) для уточнения диагноза. Хотя диагностическая точность магнитно-резонансной томографии (МРТ) может быть сопоставима с УЗБП, для ее использования недостаточно доказательств. Сканирование гепатобилиарной аминокислоты (HIDA-сканирование) имеет самую высокую чувствительность и специфичность для ОХЦ, хотя его низкая доступность, длительное время, требуемое для проведения теста, и воздействие ионизирующего излучения ограничивают его использование
	1.5	4	C	Рекомендуется комбинировать клинические, лабораторные и визуальные исследования, хотя наилучшая комбинация на данный момент не известна

Раздел	#	LoE	GoR	
Лечение	2.1	2	B	Растворение желчных камней, лекарственная или экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ЭУВЛ) не играют существенной роли для лечения ОХЦ
	2.2	4	C	Поскольку нет сообщений о хирургическом удалении камней желчного пузыря при ОХЦ, хирургическое вмешательство в виде холецистэктомии остается основным методом
	2.3	3	C	Хирургия выступает в преимуществе над наблюдением в клиническом исходе при ОХЦ и показывает некоторые преимущества в экономическом плане вследствие осложнений, связанных с камнями желчного пузыря, и высокого риска повторной госпитализации и хирургии в группе наблюдения
	2.4	2	C	Антибиотики следует назначать в качестве поддерживающей терапии; они эффективны при лечении первого эпизода ОХЦ, но существует возможность высокой частоты рецидивов. Хирургия более эффективна, чем антибиотики при лечении ОХЦ
	2.5	3	C	Холецистэктомия является золотым стандартом при лечении ОХЦ
	2.6	5	D	При отсутствии возможности хирургического вмешательства, следует назначать лекарства, такие как антибиотики и анальгетики, а также необходимо направлять пациентов в хирургический центр (в зависимости от общего состояния) из-за высокого риска осложнений, связанных с камнями в желчном пузыре
Антибиотики	3.1	1	B	Пациентов с неосложненным холециститом можно лечить без послеоперационных антибиотиков, когда очаг инфекции устраняется холецистэктомией
	3.2	3	B	При осложненном холецистите схемы лечения антибиотиками зависят от предполагаемых возбудителей и факторов риска для основных видов резистентности
	3.3	3	C	Результаты микробиологического анализа полезны при разработке направленных терапевтических схем индивидуально каждому пациенту для адаптации лечения антибиотиками и обеспечения адекватной антимикробной защиты у пациентов с осложненным холециститом и высоким риском резистентности к противомикробным препаратам
Пациенты с высоким риском	4.1	3	B	При ОХЦ возраст пациентов 80 лет и выше является фактором риска для ухудшения клиники, заболеваемости и смертности
	4.2	3	C	Наличие сахарного диабета 2-го типа не является противопоказанием для проведения экстренной хирургии, однако оно должно быть рассмотрено как общее сопутствующее заболевание пациента
	4.3	4	C	В настоящее время нет доказательств использования каких-либо показателей для определения риска у пациента при хирургии ОХЦ. ASA, POSSUM и APACHE II связаны с хирургическим риском у пациентов с перфорацией желчного пузыря, наиболее высокая точность определена у APACHE II. Тем не менее APACHE II выделен для прогнозирования заболеваемости и смертности у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии: его использование в качестве предоперационного показателя следует рассматривать как расширение первоначальной концепции. Поэтому необходимы перспективные и многоцентровые исследования для сравнения различных факторов риска и показателей
Хронометрия	5.1	1	A	ELC предпочтительнее DLC у пациентов с ОХЦ, если он проведен в течение 10 дней после появления симптомов
	5.2	2	B	ELC не следует проводить пациентам, у которых прошло более 10 дней с момента появления симптомов, симптомы, указывающие на ухудшение перитонита или сепсиса, не требуют экстренного хирургического вмешательства. У людей с симптомами, сохраняющимися более 10 дней, задержка холецистэктомии в течение 45 дней рациональнее, чем немедленная операция.
	5.3	1	A	ELC следует выполнять как можно скорее, но также может быть проведено до 10 дней с момента появления симптомов. Однако следует отметить, что более ранняя операция связана с более коротким пребыванием в больнице и меньшим количеством осложнений.
Тип хирургии	6.1	2	B	При ОХЦ следует использовать лапароскопический доступ, за исключением случаев абсолютного противопоказания анестезии или наличии септического шока
	6.2	1	A	LC при ОХЦ безопасен, связан с низкой частотой осложнений и с сокращением пребывания в больнице
	6.3	3	C	Среди пациентов с высоким риском, с такими состояниями как Child A и B с циррозом, пожилой возраст старше 80 лет или беременность, лапароскопическая холецистэктомия при ОХЦ является допустимой и безопасной
	6.4	3	A	Лапароскопическая или открытая субтотальная холецистэктомия является допустимым вариантом для распространенного воспаления, гангренозного желчного пузыря или любого варианта «сложного желчного пузыря», где трудно распознать анатомию и возможны основные повреждения желчного протока
	6.5	3	B	В случае локального сильного воспаления, спайек, кровотечения в треугольнике Калота или подозрения на повреждение желчных протоков, необходимо переходить на открытую хирургию



Раздел	#	LoE	GoR	
Связь с камнями ОЖП	7.1	2	B	Повышения биохимических ферментов печени и/или уровня билирубина недостаточно для выявления ОХЦ у пациентов с холедохолитиазом и необходимы дальнейшие диагностические исследования
	7.2	1	A	При УЗБП визуализация СХБП является очень сильным предиктором холедохолитиаза. Косвенные признаки присутствия камней, такие как увеличение диаметра ХБП, недостаточны для выявления ОХЦ у пациентов с холедохолитиазом, и необходимы дальнейшие диагностические тесты
	7.3	2	B	Биохимические тесты печени, включая билирубин ALT, AST, ALP, гамма-глутамил-трансферазу (GGT), УЗБП следует проводить у всех пациентов с ОХЦ для оценки риска камня в желчном протоке
	7.4	5	D	Риск камня в общем желчном протоке должен быть стратифицирован в соответствии с предлагаемой классификацией, модифицированной Американским обществом эндоскопирования желудочно-кишечного тракта и Американским обществом врачей эндоскопической хирургии желудочно-кишечного тракта
	7.5	1	A	Пациенты с умеренным риском холедохолитиаза должны пройти предоперационную MRCP, EUS, интраоперационную холангиографию (ИОС) или LUS в зависимости от опытности персонала и доступности
	7.6	1	A	Пациенты с высоким риском холедохолитиаза должны проходить предоперационные ERCP, ИОС, LUS, в зависимости от опытности персонала и наличия техники
	7.7	1	A	Камни общего желчного протока могут быть удалены предоперационно, интраоперационно или после операции в соответствии с местным опытом и доступностью метода
Альтернативное лечение	8.1	4		Дренаж желчного пузыря вместе с антибиотиками превращает септический холецистит в асептический; однако уровень доказательств невелик
	8.2	4	C	Среди стандартизованных методов дренажа желчного пузыря чрескожный транспеченочный дренаж желчного пузыря (ЧТДЖП) обычно признается в качестве предпочтительного метода из-за легкости и малых затрат
	8.3	2	B	РС можно рассматривать как возможную альтернативу хирургии после неудачного консервативного лечения в небольшой группе пациентов, которым невозможно проведение неотложной хирургии из-за их тяжелой сопутствующей патологии
	8.4	5	D	DLC может быть предложено пациентам после уменьшения рисков, связанных с операцией и анестезией

2016 WSES Guidelines on Acute Calculous Cholecystitis

L. ANSALONI, M. PISANO, F. COCCOLINI, A.B. PEITZMANN, A. FINGERHUT, F. CATENA, F. AGRESTA, A. ALLEGRI, I. BAILEY, Z.J. BALOGH, C. BENDINELLI, W. BIFFL, L. BONAVINA, G. BORZELLINO, F. BRUNETTI, C.C. BURLEW, G. CAMAPANELLI, F.C. CAMPANILE, M. CERESOLI,, O. CHIARA, I. CIVIL, R. COIMBRA, M. DE MOYA, S. DI SAVERIO, G.P. FRAGA, S. GUPTA, J. KASHUK, M.D. KELLY, V. KOKA, H. JEEKEL, R. LATIFI, A. LEPPANIEMI, R.V. MAIER, I. MARZI, F. MOORE, D. PIAZZALUNGA, B. SAKAKUSHEV, M. SARTELLI, T. SCALEA, P.F. STAHEL, K. TAVILOGLU, G. TUGNOLI, S. URANEUS, G.C. VELMAHOS, I. WANI, D.G. WEBER, P. VIALE, M. SUGRUE, R. IVATURY, Y. KLUGER, K.S. GURUSAMY, E.E. MOORE

Acute calculus cholecystitis is a very common disease with several area of uncertainty. The World Society of Emergency Surgery developed extensive guidelines in order to cover grey areas. The diagnostic criteria, the antimicrobial therapy, the evaluation of associated common bile duct stones, the identification of «high risk» patients, the surgical timing, the type of surgery, and the alternatives to surgery are discussed. Moreover the algorithm is proposed: as soon as diagnosis is made and after the evaluation of choledocholithiasis risk, laparoscopic cholecystectomy should be offered to all patients exception of those with high risk of morbidity or mortality. These Guidelines must be considered as an adjunctive tool for decision but they are not substitute of the clinical judgement for the individual patient.

Keywords: acute calculous cholecystitis, diagnosis, cholecystectomy, biliary tree stones, surgical risk, gallbladder percutaneous drainage, endoscopic ultrasound, magnetic resonance, antibiotic, abdominal infections.

Name	Affiliation	e-mail	Approval (yes or not)
Luca Ansaloni (Italy)	General Surgery I, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy	lansaloni@asst-pg23.it	Yes
Michele Pisano (Italy)	General Surgery I, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy	mpisano@asst-pg23.it	Yes
Federico Coccolini (Italy)	General Surgery I, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy	federico.coccolini@gmail.com	Yes
Andrew B. Peitzman (United States)	Department of Surgery UPMC University of Pittsburgh School of Medicine	peitzmanab@upmc.edu	Yes
Abe Fingerhut (Austria)	Department of Surgical Research, Medical University of Graz, Graz Austria	abefingerhut@aol.fr	Yes
Fausto Catena (Italy)	Department of Emergency and Trauma Surgery of the University Hospital of Parma, Parma, Italy	faustocatena@gmail.com	Yes
Ferdinando Agresta (Italy)	Chairmen, Department of General Surgery Civil Hospital Adria (RO), Italy	fagresta@libero.it	Yes
Andrea Allegri (Italy)	General Surgery I, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy	aallegri@asst-pg23.it	Yes
Ian Bailey (United Kingdom)	University Hospital Southampton	ian.bailey@uhs.nhs.uk	Yes
Zsolt J Balogh (Australia)	Department of Traumatology, John Hunter Hospital and University of Newcastle, Newcastle, NSW, Australia	zsolt.balogh@hnehealth.nsw.gov.au	Yes
Cino Bendinelli (Australia)	Department of Traumatology, John Hunter Hospital and University of Newcastle, Newcastle, NSW, Australia	cino.bendinelli@hnehealth.nsw.gov.au	Yes
Walter Biffl (United States)	Acute Care Surgery, Queen's Medical Center; School of Medicine of the University of Hawaii. Honolulu, HI, US	walt@biffl.com	Yes
Luigi Bonavina (Italy)	Department of Surgery, IRCCS Policlinico San Donato, University of Milan Medical School, Milano, Italy	luigi.bonavina@unimi.it	Yes
Giuseppe Borzellino (Italy)	University of Verona, Italy	giuseppe.borzellino@univr.it	Yes

*Correspondence: Michele Pisano
 General Surgery I, Papa Giovanni XXIII Hospital, Piazza OMS 1, 24127 Bergamo, Italy
 e-mail: mpisano@asst-pg23.it, lansaloni@asst-pg23.it, aiace63@gmail.com
 phone: +390352673477, +390352673483
 fax: +390352674963
 mobile: +39 348 266 7166, +393386787750, +393289128533

Name	Affiliation	e-mail	Approval (yes or not)
Francesco Brunetti (France)	Unit of Digestive, Hepato-Pancreato-Biliary Surgery and Liver Transplantation, Henri Mondor Hospital, AP-HP, Université Paris Est—UPEC	francesco.brunetti@hmn.aphp.fr	Yes
Clay Cothren Burlew (United States)	Surgical Intensive Care Unit Department of Surgery Denver Health Medical Center University of Colorado School of Medicine, Denver, US	clay.cothren@dhha.org	Yes
Giampiero Campanelli (Italy)	General Surgery — Day Surgery Istituto Clinico Sant’Ambrogio — Milan, Italy, Insubria University	giampiero.campanelli@grupposando-nato.it	Yes
Fabio Cesare Campanile (Italy)	Ospedale San Giovanni Decollato — Andosilla, Civita Castellana, Italy	campanile@surgical.net	Yes
Marco Ceresoli (Italy)	General Surgery I, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy	marco.ceresoli89@gmail.com	Yes
Osvaldo Chiara (Italy)	Trauma Center, Emergency Department Niguarda Hospital, Milan, Italy	ochiara@yahoo.com	Yes
Ian Civil (New Zealand)	Department of Surgery, Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand	icivil@xtra.co.nz	Yes
Raul Coimbra (United States)	Division of Trauma, Surgical Critical Care, Burns, and Acute Care Surgery University of California San Diego Health Sciences, San Diego, California, US	rcoimbra@ucsd.edu	Yes
Mark De Moya (United States)	Harvard University, USA	mdemoya@mgh.harvard.edu	Yes
Salomone Di Saverio (Italy)	General, Emergency and Trauma Surgery, Maggiore Hospital Trauma Center, Bologna, Italy	sal075@inwind.it	Yes
Gustavo P. Fraga (Brazil)	Division of Trauma Surgery, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil	fragagp2008@gmail.com	Yes
Sanjay Gupta (India)	Department of Surgery, Government Medical College, Chandigarh, India	sandiv99@yahoo.co.uk	Yes
Jeffry Kashuk (Israel)	Tel Aviv University Sackler School of Medicine, Assia Medical Group, Tel Aviv, Israel	jeffrykashuk@gmail.com	Yes
Micheal D. Kelly (Australia)	Acute Surgical Unit, Canberra Hospital, Australian Capital Territory, Australia	mk@mdkelly.com	Yes
Vladimir Koka	Surgical department Mozyr City Hospital	docvladimir@yandex.ru	Yes
Hans Jeekel (Holland)	Erasmus MC Rotterdam	j.jeekel@erasmusmc.nl	Yes
Rifat Latifi (United States)	University of Arizona Tucson, Arizona, US	latifi@surgery.arizona.edu	Yes
Ari Leppaniemi (Finland)	Meilahti Hospital, Helsinki, Finland	ari.leppaniemi@hus.fi	Yes
Ronald V. Maier (United States)	Harborview Medical Center Dept. of Surgery, Seattle, US University of Washington	ronmaier@uw.edu	Yes
Ingo Marzi (Germany)	Department of Trauma, Hand, and Reconstructive Surgery, University Hospital Goethe-University Frankfurt, Germany	marzi@trauma.uni-frankfurt.de	Yes
Fred Moore (United States)	Department of Surgery, University of Florida, Gainesville, Florida USA	frederick.moore@surgery.ufl.edu	yes
Dario Piazzalunga (Italy)	General Surgery I, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy	dpiazzalunga@asst-pg23.it	Yes
Boris Sakakushev (Bulgaria)	First General Surgery Clinic, University Hospital St. George /Medical University, Plovdiv, Bulgaria	bsakakushev@gmail.com	Yes
Massimo Sartelli (Italy)	Department of Surgery Macerata Hospital, Italy	massimosartelli@gmail.com	Yes
Thomas Scalea (United States)	Shock Trauma Center, Critical Care Services University of Maryland School of Medicine	tscalea@umm.edu	Yes
Philip F. Stahel (USA)	Denver Health Medical Center, Denver, CO, USA	philip.stahel@dhha.org	Yes



Name	Affiliation	e-mail	Approval (yes or not)
Korhan Taviloglu (Turkey)	Taviloglu Proctology Center Istanbul, Turkey	korhan@taviloglu.com	Yes
Gregorio Tugnoli (Italy)	General Emergency and Trauma Surgery Maggiore Hospital Trauma Center Bologna, Italy	gregorio.tugnoli@ausl.bologna.it	Yes
Selman Uranues (Austria)	Department of Surgery Medical University of Graz	selman.uranues@medunigraz.at	Yes
George C. Velmahos (United States)	Emergency Surgery, and Surgical Critical Care Massachusetts General Hospital	gvelmahos@partners.org	Yes
Imtiaz Wani (India)	DHS, Srinagar, Kashmir	imtazwani@gmail.com	Yes
Dieter G. Weber (Australia)	Trauma and General Surgery Royal Perth Hospital & The University of Western Australia	dweber@bigpond.net.au	Yes
Pierluigi Viale (Italy)	Infectious Disease Unit, Teaching Hospital S. Orsola-Malpighi Alma Mater Studiorum University of Bologna	pierluigi.viale@unibo.it	Yes
Michael Sugrue (Ireland)	Letterkenny University Hospital Donegal Ireland, Donegal Clinical Research Academy, Ireland	michael.sugrue@hse.ie	Yes
Rao Ivatury (United States)	Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, US	raoivatury@gmail.com	Yes
Yoram Kluger (Israel)	Division of General Surgery Rambam Health Care Campus Haifa, Israel	y_kluger@rambam.health.gov.il	Yes
Kurinchi S. Gurusamy (United Kingdom)	Royal Free Campus, University College London, UK	k.gurusamy@ucl.ac.uk	Yes
Ernest E Moore (United States)	Denver Health Medical Center, Denver, Colorado USA	ernest.Moore@dhha.org	Yes

Introduction

Gallstones are common and present as acute calculus cholecystitis (ACC) in 20% of patients with symptomatic disease, with wide variation in severity. In developed countries, 10–15% of the adult population is affected by gallstones. According to the third National Health and Nutrition Examination Survey, 6.3 million men and 14.2 million women aged 20 to 74 in the United States had gallbladder disease [1–5]. In Europe, the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (MICOL) examined nearly 33,000 subjects aged 30 to 69 years in 18 cohorts of 10 Italian regions. The overall incidence of gallstone disease was 18.8% in women and 9.5% in men [6]. However, the prevalence of gallstone disease varies significantly between ethnicities. Biliary colic occurs in 1 to 4% annually [1, 7–9]. ACC occurs in 10 to 20% of untreated patients [9]. In patients discharged home without operation after ACC, the probability of gallstone related events is 14%, 19%, and 29% at 6-weeks, 12 weeks, and at 1 year, respectively. Recurrent symptoms involve biliary colic in 70% while biliary tract obstruction occurs in 24% and pancreatitis in 6% [10]. Despite the relevant frequency of ACC, significant controversies remain regarding the diagnosis and management of ACC. The 2007 and 2013 Tokyo guidelines (TG) attempted to establish objective parameters for the diagnosis of ACC [11, 12]. However debates continue in the diagnostic value of single ultrasound (US) signs, as well as of laboratory tests. With regard to the treatment of ACC, historically, the main controversies were around the timing of surgery. The need for surgery as compared to conservative management has

been less investigated, particularly in high surgical risk patients. The other major disagreements include: method and need to diagnose potential associated biliary tree stones during ACC, treatment options, type of surgery, definition and management of high surgical risk patients (with clarification of the role for cholecystostomy).

While the TG have certainly improved the understanding of ACC, some criticisms have followed [13, 14]. Indeed, the references in the TG are outdated for some recommendations; the ACC scoring system has not been validated and it does not distinguish between suspected gallbladder inflammation and systemic signs of ACC. Finally, the conclusions are not clear because all the different therapeutic options are available for the same «cholecystitis severity grade». For these reasons the World Society of Emergency Surgery (WSES) decided to convene a consensus conference (CC) to investigate these controversies and define its guidelines regarding diagnosis and treatment of ACC.

Material and Methods: Consensus Conference Organizational Model

On August 2013 the Scientific Board of the 2nd World Congress of the World Society of Emergency Surgery (WSES), endorsed its president, to organize the CC on ACC in order to develop the WSES Guidelines on this topic. The WSES President appointed four members to a Scientific Secretariat, eight members to an Organization Committee and eight members to a Scientific Committee, choosing them from the expert affiliates of WSES. Eight relevant key questions regarding diagnosis and

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

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

treatment of ACC (**reported in table 1**) were developed to thoroughly analyse and fully cover the topic. Under the supervision of the Scientific Secretariat, a bibliographic search related to these questions was performed by an expert library documentarist (medical library of Papa Giovanni XXIII Hospital of Bergamo, Italy), who provided the results of the electronic search of PubMed and EMBASE through May 2015 without time or language restriction. The key words used for the electronic search are listed in **Table 1**. An additional manual bibliography search was performed by each of the members of the working groups involved in the analysis of the above mentioned eight questions. Before the CC, a number of statements were developed for each of the main questions, along with the Level of Evidence (LoE) and the Grade of Recommendation (GoR) for each statement. The 2011 Oxford Classification was used to grade the LoE and GoR (available at <http://www.cebm.net/explanation-2011-ocbm-levels-evidence/>) Provisional statements and their supporting evidence were then submitted for review to all the participating members of the CC and to the WSES board members by email before the CC. Modifications were performed when necessary based on feedback.

The CC on ACC was held in Jerusalem, Israel, on July 6th, 2015 during the 3rd World Congress of the WSES. During the first part of the CC, a member of each group presented each of the statements along with LoE, GoR, and the literature supporting each statement. Each statement was then voted upon by the audience in terms of «agree» or «not agree» using an electronic voting system. The percentage of agreement was recorded immediately; in case of disagreement greater than 30%, the statement was modified after discussion. Furthermore, comments for each statement were collected; the results of vote are available in **Appendix 1**. Before the second part of the CC, the president and representatives from the Orga-

nization Committee, Scientific Committee and Scientific Secretariat modified the statements according to the findings of the first session of the CC. The revised statements were then presented again to the audience. During the CC, a comprehensive algorithm for the treatment of ACC was developed based on the results of the first session of the CC and voted upon for definitive approval (**figure 1**). Simple statements along with their LoE and GoR are available in **Appendix 2**. Meanwhile all statements are reported in the following Results section, subdivided by each of the eight questions, with the relative discussion and supportive evidence.

These Guidelines must be considered as an adjunctive tool for decision but they are not substitute of the clinical judgement for the individual patient.

Results

1.0 Diagnosis: Investigations

Although ACC is a common disease encountered in the Emergency Department, its diagnosis remains a major challenge. Different diagnostic criteria have been reported in the literature as indicated in the development of the TG [12]. Evidence of an inflamed gallbladder containing stones is the cornerstone for an appropriate diagnosis. The diagnosis of ACC is based on clinical findings, laboratory data, and imaging studies

Statement 1.1 *There is no single clinical or laboratory finding with sufficient diagnostic accuracy to establish or exclude acute cholecystitis (LoE 2 GoR B). Combination of detailed history, complete clinical examination, and laboratory tests may strongly support the diagnosis of ACC (LoE 4 GoR C)*

A systematic review and meta-analysis of the role of different clinical signs and bedside tests in the diagnosis

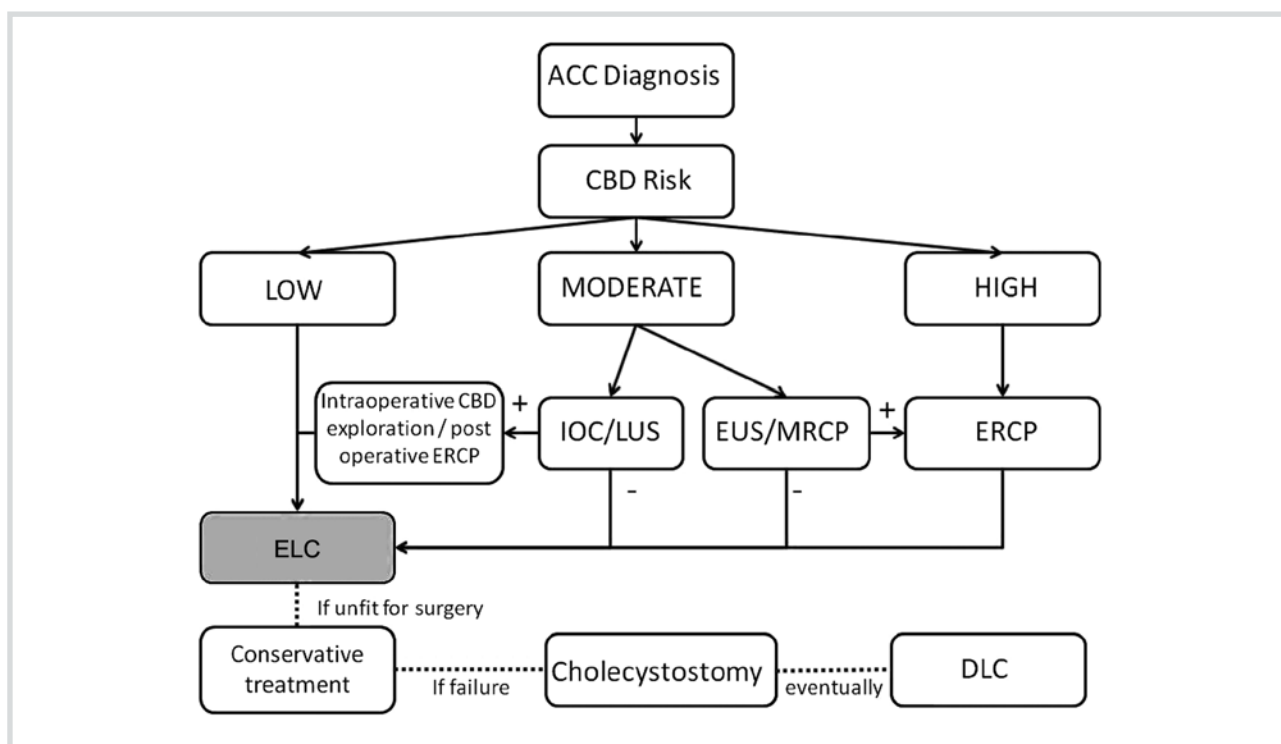


Figure 1. Comprehensive algorithm for the treatment of Acute Calculous Cholecystitis.

ACC: acute calculous cholecystitis; CBD: common bile duct; DLC: delayed laparoscopic cholecystectomy; ELC: early laparoscopic cholecystectomy; ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography; EUS: endoscopic ultrasound; IOC: intraoperative cholangiography; LUS: laparoscopic ultrasound; MRCP: magnetic resonance cholangiopancreatography.

of ACC included 17 studies in which quantitative assessment of diagnostic values of clinical tests were reported [15]. Twelve variables related to history and clinical examination, 5 variables related to basic laboratory tests, and one variable which was a combination of a clinical sign and a laboratory test were tested in a cohort of patients with abdominal pain or suspected acute cholecystitis. Results showed that with the exception of Murphy's sign, none of the summary positive likelihood ratios (LR) of the clinical test was higher than 1.6 and none of the summary negative LR was less than 0.4. Murphy's sign had a positive LR of 2.8 (CI 95% 0.8 to 8.6) and a negative LR of 0.5 (CI 95% 0.2 to 1) but the 95% CI included the value 1. Although the study was classified as one of high quality according to the Oxford classification, it presents some limitations. The study did not report the proportion of patients with abdominal pain and the proportion of patients with suspected acute cholecystitis. Although LR is robust to assess the prevalence, the inclusion of patients with abdominal pain together with patients having suspicion of acute cholecystitis, may be a source of heterogeneity since different pre-test probabilities may be associated with each, modifying the LR values as a result. Furthermore, reference standards for the definitive diagnosis of acute cholecystitis varied in different studies; this might introduce further bias in the results

due to inadequate reference standards. Finally, both ACC and acute acalculous cholecystitis had been included as target condition in this review; the results may have been different if ACC alone had been included as the target condition. In a different prospective diagnostic study, findings from history, clinical examination, and laboratory tests were evaluated in a large cohort of patients complaining abdominal pain [16]. The diagnostic accuracy of a total of 22 variables from the history or clinical symptoms, 15 signs from clinical examinations, and two laboratory tests were evaluated with a reported positive LR of 25.7 and a negative LR of 0.24. The diagnosis was based on the combination of clinical tests without providing details on how such clinical tests had been combined. The study may have a lower strength of evidence, but it refers to a large prospective study including more than 1300 patients.

Statement 1.2 Abdominal ultrasound (AUS) is the preferred initial imaging technique for patients who are clinically suspected to have ACC because of its lower cost, better availability, lack of invasiveness, and high accuracy for gallbladder stones (LoE 2 GoR B)

Widespread availability, lack of invasiveness, lack of exposure to ionizing radiation, and a short period of ex-

amination are the characteristics that make AUS the first choice imaging investigation for the diagnosis of ACC [17]. To reach the diagnosis of ACC, two conditions must be satisfied: the presence of gallbladder stones and presence of inflammatory changes in the gallbladder wall. There is no doubt that AUS is the best available investigation for the first condition. A meta-analysis by Shea strongly supports this statement. Pooled sensitivity and specificity of AUS in the diagnosis of gallstones were 84% (95%CI: 84%–92%) and 99% (95%CI: 99%–100%) respectively based on diagnostic accuracy data reported in three studies [18].

Statement 1.3 AUS exploration is a fairly reliable investigation method but its sensitivity and specificity for diagnosing ACC is relatively low according to the adopted AUS criteria (LoE 3 GoRC)

Diagnostic performance of AUS in the diagnosis of inflammation of the gallbladder is not as good as its performance in the diagnosis of gallstones, as indicated in a recent meta-analysis [17]. The meta-analysis was based on the results of 26 studies including a total of 2847 patients. The sensitivity in individual studies ranged from 50% to 100% and specificity from 33% to 100%; indicating some heterogeneity in the diagnostic performance of AUS. Summary sensitivity was 81% (95%CI: 75% to 87%) and summary specificity was 83% (95%CI: 74% to 89%). However strong heterogeneity was indicated by the inconsistency index, which was reported to be 80% for sensitivity and 89% for specificity. The review authors have also highlighted that 14 different definitions of positive AUS had been reported in 26 studies; the heterogeneity exploration was however reported to be inconclusive. The quality of studies was not reported to allow a firm conclusion. Two cross-sectional diagnostic accuracy studies of high quality according to the Oxford classification have been published [19, 20]. The criteria for patient selection, diagnostic criteria, reference method, and timing from diagnosis to reference method were sound and well described similarly in both studies. In the study by Hwang et al. [19] which included 107 patients, a sensitivity of 54% (95% CI: not reported) and a specificity of 81% (95%CI: not reported) were reported by using the combination of sonographic Murphy sign, gallbladder wall thickening greater than 3 mm, peri-cholecystic fluid collection as major criteria and hepatic biliary dilation and gallbladder hydrops as minor criteria. In the study by Borzellino et al [20] which included 186 patients, diagnostic criteria were assessed using a multivariate analysis. Following the multivariate analysis, distension of the gallbladder, wall oedema, and peri-cholecystic fluid collection were adopted as the criteria for the presence of ACC. The presence of at least one of these three criteria on AUS resulted in a sensitivity of 83.7% (95%CI: 75.1% to 89.7%) and specificity of 47.7% (95%CI: 37.6% to 58%). It appears therefore that AUS may be of limited

utility to diagnose or exclude the diagnosis of acute cholecystitis according to the used ultrasound criteria.

Statement 1.4 Evidence on the diagnostic accuracy of computed tomography (CT) is scarce. While diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) might be comparable to that of AUS, insufficient data are available to support it. Hepatobiliary iminodiacetic acid scan (HIDA scan) has the highest sensitivity and specificity for acute cholecystitis, although its scarce availability, long time required to perform the test, and exposure to ionizing radiation limit its use (LoE 2 GoRB)

Because of the poor diagnostic performance of AUS in the diagnosis of ACC, diagnostic accuracy of other imaging modalities must be assessed. A meta-analysis by Kiewiet et al included studies on CT, MRI, and HIDA in addition to those on AUS [17]. Data on diagnostic accuracy of CT is limited. Kiewiet et al identified only one study including 49 patients. CT findings of acute cholecystitis included gallbladder distension (41%), gallbladder wall thickening (59%), peri-cholecystic fat density (52%), peri-cholecystic fluid collection (31%), sub-serosal oedema (31%) and high gallbladder bile attenuation (24%) [21]. Thus, there is no single CT feature which is useful in the diagnosis of ACC. Furthermore, the ionizing radiation to which patients are exposed is an issue. CT is therefore usually indicated when sonography is non-diagnostic or patients have confusing signs and symptoms [22]. Kiewiet et al included three studies on MRI including a total of 131 patients [17]. Summary sensitivity was 85% (95%CI: 66% to 95%) and specificity was 81% (95%CI: 69% to 90%). There was substantial heterogeneity for sensitivity ($I^2=65\%$) and no heterogeneity for specificity ($I^2=0\%$). In a head-to-head comparison, diagnostic accuracy of MRI was comparable with that of AUS. The comparison was however based on two studies including only 59 patients; therefore, the strength of evidence is low. Kiewiet et al included 40 studies with a total of 4090 patients undergoing HIDA scan. Summary sensitivity was 96% (95%CI: 94% to 97%) and specificity 90% (95%CI: 86% to 93%) with no statistically significant heterogeneity for sensitivity ($I^2=18\%$) but a significant heterogeneity for specificity ($I^2=76\%$). In a head-to-head comparison of HIDA with AUS based on 11 studies including a total of 1199 patients, HIDA proved to have better diagnostic accuracy than AUS. The summary sensitivity of HIDA versus AUS was 94% (95%CI: 90% to 97%) and 80% (95%CI: 71% to 87%) respectively with a P value <0.001. The summary specificity of HIDA versus AUS was 89% (95%CI: 84% to 92%) and 75% (95%CI: 67% to 82%) respectively with P value <0.001. As reported in the literature [23] and highlighted by Kiewiet et al [17], limitation of the information about the biliary tract, the lack of availability of HIDA, and an examination time of several hours strongly shrink the use of HIDA in clinical practice.

Statement 1.5 Combining clinical, laboratory and imaging investigations is recommended, although the best combination is not yet known (LoE 4 GoR C)

Combining clinical and AUS findings may improve the diagnostic accuracy; however, studies that report results related to some clinical and imaging combination are few. Hwang et al [19] reported a 74% sensitivity and 62% specificity by combining positive Murphy sign, elevated neutrophil count, and positive AUS. It is interesting to note that within this study, the sensitivity of elevated neutrophil count alone was 79%; therefore higher than the 74% sensitivity of combined clinical, laboratory test, and AUS signs. Furthermore, specificity of AUS alone was 81% which was higher than 62% reported when combined clinical, laboratory, and AUS findings were analysed.

Another study reported 97% sensitivity and 76% specificity by combining C-reactive protein (CRP) and AUS. However, based on the inclusion criteria, generalisability of findings may be an issue in applying the findings to routine clinical practice [24].

The study of Yokoe et al evaluated the Tokyo guidelines criteria and found a sensitivity of 91.2% and a specificity of 96.9% of these guidelines in the diagnosis of ACC [12]. Different clinical, laboratory, and imaging findings are combined in the Tokyo guidelines, giving a larger probability to reach the diagnosis. However, the different combinations were not defined in this report. As previously stated, generalisability of these findings to routine clinical practice may be problematic because of the inclusion criteria used in this study.

A full clinical examination should be performed and recorded. This should be combined with laboratory tests for inflammation and AUS. In case of uncertainty in AUS imaging but with a clinical suspicion of ACC, there is no definitive evidence on whether to perform a high cost although highly accurate investigation or to treat the patient empirically as if he or she had ACC.

2.0 Treatment: Best options

Statement 2.1 There is no role for gallstones dissolution, drugs or extra-corporeal shock wave lithotripsy (ESWL) or a combination in the setting of ACC (LoE 2 GoR B)

The opportunity to dissolve gallstones by medication or break them by ESWL, or combination of both, instead of mechanical removal, has never been tested in the setting of ACC. Strict selection is required to obtain satisfactory results from these therapeutic options: less than 5 mm stone, single stone, cholesterol gallstones, functional gallbladder, and integrity of gallbladder wall when applying external wave to the gallbladder [25]. The rate of recurrence after ESWL is 30 to 50% at 5 years [26]. Ursodeoxycholic acid was ineffective in a large randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients waiting

for elective cholecystectomy in the setting of biliary colic [27]. After gallstone disappearance, the persistence of the same pathogenic factors that induced gallstone formation is primarily responsible for their recurrence after non-surgical treatments of gallstones [28].

Statement 2.2 Since there are no reports on surgical gallstone removal in the setting of ACC, surgery in the form of cholecystectomy remains the main option (LoE 4 GoR C)

The opportunity to remove the gallstones in a different way than cholecystectomy has never been tested in the acute setting and the report of this technique are very few. In 2013 Yong et al published the results of 316 consecutive laparoscopic gallbladder-preserving cholelithotomy. The simultaneous use of a choledochoscope to assess the gallbladder clearance appears to drastically reduce the rate of recurrence to 15% compared to 70% in the early reports of the 1980's. The required main patient selection criteria is the functioning gallbladder; this condition is not present in ACC [29].

Statement 2.3 Surgery is superior to observation of ACC in the clinical outcome and shows some cost-effectiveness advantages due to the gallstone-related complications and to the high rate of readmission and surgery in the observation group (LoE 3 GoR C)

We found only one prospective randomized study comparing observation to surgery after ACC, published in 2011 by Schmidt [30]. The population size was 33 patients assigned to observation versus 31 assigned to surgery. After an average follow up period of 14 years, 33% (11 patients) in the observation experienced relapse of gallstones disease (8/11: ACC) and all required surgery. After five years the relapse of symptoms was described as negligible. Despite the value of a long follow-up, the study is underpowered as recognized by the authors themselves. Furthermore, of the eligible patients, 41.3% were excluded for unknown reasons and the randomization methods were not reported either. Clinical Evidence in 2014 rated this study as moderate/low quality [31]. On the basis of the Schmidt study on ACC and a RCT on symptomatic but uncomplicated gallstone disease [32], Brazzelli et al. produced a clinical and cost-effectiveness analysis, comparing surgery to observation, using an UK based economic model. They found that patients randomized to observation experienced a higher rate of gallstone-related complications (14% versus 2%) when compared to surgical group; this happened more frequently in patients with ACC than in those with biliary colic only. From the economic point of view, the frequency of surgery in the observational group (with the need for readmission) slightly favoured surgery. The authors concluded with words of caution because the number of patients was small. In addition, not all aspects were analysed (e.g. abdominal pain in the long term follow up in patients un-

derwent surgery, pain medications cost in the observational group patients, number of visit to the General Practitioner in both groups for biliary related symptoms, etc.) [33, 34].

Statement 2.4 Antibiotics should be suggested as supportive care; they are effective in treating the first episode of ACC but a high rate of relapse can be expected. Surgery is more effective than antibiotics alone in the treatment of ACC (LoE 2 GoR C)

Although ACC is an inflammatory process at the beginning, a secondary infection can occur in the case of continuous bile stasis due to cystic duct occlusion by calculus and oedema, which can lead to sepsis. While many clinicians advocate routine administration of antibiotics in all patients diagnosed with acute cholecystitis, others restrict the antibiotics to patients likely to develop sepsis on the basis of clinical, laboratory, and imaging findings [35]. As a consequence, antibiotics constitute the primary therapy in patients undergoing delayed surgery or observation. In a meta-analysis including 9 RCT on early or delayed cholecystectomy, Papi et al. reported that of 503 patients in the delayed group, 9.3% experienced a primary failure of antibiotics and supportive therapy and almost 15% who initially responded suffered recurrences. The rate of unplanned surgery was 26.5% and a total of 23% had a failure of conservative treatment [36]. Similar results were reported later in the Cochrane review including only laparoscopic cholecystectomy by Gurusamy in 2013. Approximately, 18.3% of patients had relapse of symptoms during the waiting period when treated by antibiotics and delayed laparoscopic cholecystectomy for ACC [37]. In 2012 de Mestral et al. published a Ontario-Canada population-based analysis between 2004 and 2011. They collected 25,397 patients with ACC. About 41% of these patients were not operated at the index admission. Gallstone-related events were measured at 6 weeks, 12 weeks and at 1 year. The respective rates were 14%, 19% and 29%. Pancreatitis and common biliary tract obstruction accounted for 30% of these events. Gallstone-related events were more frequent in patients aged between 18 and 34 years old [10].

Statement 2.5 Cholecystectomy is the gold standard for treatment of ACC (LoE 3 GoR C)

Statement 2.6 If surgery is not available, medications such as antibiotics and analgesic should be prescribed and the patients should be referred to a surgical center (depending upon the general condition) due to the high rate of gallstone-related events (LoE 5 GoR D)

Non-surgical options (such as gallbladder drainage) can be considered in surgical high risk patients. The role of non-surgical options will be analysed in a different section.

3.0 Antibiotic therapy

Therapy with appropriate antimicrobial agents is an important component in the management of patients with ACC [38, 39]. Antibiotics are always recommended in complicated cholecystitis and in delayed management of uncomplicated cholecystitis.

Statement 3.1 Patients with uncomplicated cholecystitis can be treated without post-operative antibiotics when the focus of infection is controlled by cholecystectomy (LoE 1 GoR B)

In a recently published prospective randomised controlled trial [40], a total of 414 patients treated at 17 medical French centres for grade I or II ACC and who received 2 g of amoxicillin plus clavulanic acid 3 times a day and once at the time of surgery were randomized after surgery to an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial between May 2010 and August 2012. Patients were randomized to either no antibiotics after surgery or continuation with the preoperative antibiotic regimen 3 times daily for 5 days. An imputed intention-to-treat analysis of the 414 patients showed that the postoperative infection rates were 17% (35/207) in the non-treatment group and 15% (31/207) in the antibiotic group (absolute difference, 1.93%; 95% CI, -8.98% to 5.12%). In the per-protocol analysis, which involved 338 patients, the corresponding rates were both 13% (absolute difference, 0.3%; 95% CI, -5.0% to 6.3%). Among patients with mild or ACC who received preoperative and intra-operative antibiotics, lack of postoperative treatment with amoxicillin plus clavulanic acid did not result in a greater incidence of postoperative infections.

Statement 3.2 In complicated acute cholecystitis, the antimicrobial regimens depend on presumed pathogens involved and risk factors for major resistance patterns (LoE 3 GoR B)

The principles of empiric antibiotic treatment should be defined according to the most frequently isolated microbes, always taking into consideration the local trend of antibiotic resistance. Organisms most often isolated in biliary infections are the gram-negative aerobes, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* and anaerobes, especially *Bacteroides fragilis* [41, 42]. Pathogenicity of Enterococci in biliary tract infections remains unclear and specific coverage against these microorganisms is not routinely suggested for community-acquired biliary infections [43]. For selected immunosuppressed patients, i.e. those with hepatic transplantation, enterococcal infection should always be presumed and treated [44]. The main antimicrobial resistance is due to extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae*. It is found frequently in community acquired infections in patients with co-morbidities requiring frequent exposure to antibiotic treatments [41, 42]. Health care-related infections are commonly caused by more resistant strains. For these infections, complex regimens with

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

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

ABSCR = Antibiotics Bile/Serum Concentration Ratio.

broader spectra are recommended as adequate empiric therapy appears to be a crucial factor affecting postoperative complications and mortality rates, especially in critically ill patients [44]. Although there are no clinical or experimental data to support the use of antibiotics with biliary penetration for these patients, the efficacy of antibiotics in the treatment of biliary infections may depend on effective biliary antibiotic concentrations too. However, in patients with obstructed bile ducts, the biliary penetration of antibiotics may be poor and effective biliary concentrations are reached only in a minority of patients [45]. Antibiotics biliary penetration ability (indicated as the ratio of bile to serum concentrations) are listed in **table 2** [46].

The choice of the antimicrobial regimen may be problematic in the management of critically ill patients with ACC. In patients with severe sepsis or septic shock of abdominal origin, early correct empirical antimicrobial therapy has a significant impact on the outcome [47]. In a prospective observational study involving 180 con-

secutive patients with secondary generalized peritonitis, Riché et al [48] demonstrated a significantly higher mortality rate in septic shock than in those without septic shock (35 versus 8%).

Recent international guidelines for the management of severe sepsis and septic shock (Surviving Sepsis Campaign) [49] recommend broad-spectrum intravenous antibiotics with good penetration into the presumed site of infection within the first hour. In the event of biliary sepsis, drug pharmacokinetics may be altered significantly in patients with severe sepsis and septic shock. Dosage of antibiotics should be reassessed daily, based on both the pathophysiological status of the patient and the pharmacokinetic properties of the employed antibiotics [50].

Statement 3.3 The results of microbiological analysis are helpful in designing targeted therapeutic strategies for individual patients to customize antibiotic treatment and ensure adequate antimicrobial coverage in patients with complicated cholecystitis and at high risk for antimicrobial resistance (LoE 3 GoR C)

Identifying the causative organism(s) is an essential step in the management of ACC, especially in patients at high risk for antimicrobial resistance such as healthcare-associated infections. It has been reported that positive rates of either bile or gallbladder cultures range from 29 to 54% for acute cholecystitis [51–58]. In **table 3** are reported the antimicrobial regimens suggested for ACC.

4.0 Patient selection for surgery: risk stratification (i.e. definition of high risk patients)

ACC is a heterogeneous condition. The severity of inflammation and its life-threatening potential is strongly

Table 3. Antimicrobial regimens suggested for acute calculous cholecystitis

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

determined by the general status of the patient. It could be argued that alternative treatment to early cholecystectomy could be of benefit for patients with reduced functional reserve. Our search reviewed the available literature to identify the parameters to stratify the risk of surgery in this population and verify if there is any available method to select the best course of action in selected high-risk groups.

Statement 4.1 Patient's age above 80 in ACC is a risk factor for worse clinical behaviour, morbidity and mortality (LoE 3 GoR B)

Several studies identify old age as a perioperative risk factor for cholecystectomy. However, it is not clear if early laparoscopic cholecystectomy is the best treatment option for elderly patients with ACC. In the retrospective cohort study by Kirshtein et al, the age groups above and below 75 showed a significant difference in mortality (4.8% versus 0.5%), morbidity (31% versus 15%), and average hospital stay (3.9 versus 2.8) [59]. A recent study by Nielsen et al reported that the odds ratio for mortality in ACC patients older than 80 years with low anaesthetic risk (American Score of Anaesthesiologist I—II (ASA)) was significantly higher than in the age groups of 65 to 79 and 50 to 64 (30.9% vs 5.5% vs 1%) [60]. According to Girgin et al, patients' age, Mannheim peritonitis index ≥ 29 , and co-morbidities are significantly related to morbidity, while increased age and low WBC count are significantly related to mortality in gangrenous cholecystitis [61]. In the case series by Lupinacci et al, mortality of patients older than 80 years was 34.2% in urgent cholecystectomy versus 0% in both the elective and semi-elective groups. Statistically significant differences were also demonstrated in morbidity and length of hospital stay. However, the study showed a significantly higher incidence of patients with ASA score of III and IV in the urgent cholecystectomy group (76% versus 25.6% versus 28.6%), and a notably lower number (20% versus 81.3% versus 82.8%) of laparoscopic cholecystectomies [62].

Few retrospective cohort studies compare the outcome of early versus delayed cholecystectomy in aged ACC patients. They fail to demonstrate a significant difference in mortality and postoperative complications [63—66]. A study by Cull et al showed that recurrent episodes of pancreatitis, cholecystitis, and cholangitis were significantly less likely after early than delayed cholecystectomy, irrespective of whether delayed cholecystectomy was preceded by percutaneous cholecystostomy [65]. These findings confirmed the results of a recent population-based analysis on a sample of the Medicare Claims Data System. In this analysis, a lack of a definitive surgical treatment at the index admission in an aged population is associated with 38% gallstone-related readmission rate in two years versus 4.4% in similar patients who had early cholecystectomy [67].

Statement 4.2 The co-existence of diabetes mellitus does not contraindicate urgent surgery but must be re-considered as a part of the overall patient comorbidity (LoE 3 GoR C)

In 1995, Shpitz et al showed a greater incidence of cardiovascular disease and associated bacteremia in diabetics who underwent urgent cholecystectomy for ACC; however, they did not report a significant difference in the postoperative outcome [68]. A recent analysis of a large ACC cholecystectomy series from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database demonstrated that diabetes increased the risk of mortality (4.4% versus 1.4%, adjusted odds ratio (OR) 1.79 (95% CI: 1.09 to 2.94), adjusted P value =0.022), cardiovascular events (2.3 versus 0.5%; OR 2.50 (95% CI: 1.25 to 4.99); adjusted P value =0.010), and renal failure (2.5 versus 0.3%; OR 3.91 (95% CI: 1.82 to 8.40); adjusted P value =0.001) [69]. A second study on the same series showed that delay in surgery in diabetic patients was associated with significantly higher odds of developing surgical site infections and a longer hospital stay. The same findings were not found in the non-diabetic patients of the same series [70], suggesting that a prompt course of action is appropriate in diabetics.

Statement 4.3 Currently, there is no evidence of any scores in identifying patient's risk in surgery for ACC. ASA, POSSUM and APACHE II are correlated to surgical risk in patients with gallbladder perforation, higher accuracy being for APACHE II. However, APACHE II is built to predict morbidity and mortality in the patients admitted to ICU: its use as a preoperative score should be considered as an extension usage from the original concept (LoE 4 GoR C). Therefore, prospective and multicentre studies to compare different risk factors and scores are necessary

None of the available clinical scores for the evaluation of surgical risk for acute conditions has been validated for ACC. Recently, the Tokyo guidelines attempted to address the heterogeneity of the ACC population with a therapeutic algorithm that includes some elements of risk stratification. They suggest a staging system based upon severity assessment criteria such as degree of local inflammation and patient conditions, without including any of the most commonly adopted risk stratification scores [71]. However, their classification lacks a clinical validation and has not been validated by studies showing an improved outcome after its introduction. In fact, a retrospective series failed to find any significant benefit [13]. In 2006, Yi et al stratified the risk in relation to the ASA score. The study shows a significant difference in morbidity (20% versus 9.1%) in patients in ASA III vs ASA I, with no significant difference in the conversion rate, recovery time or hospital postoperative stay [72]. The only

available comparison of risk assessment scores (ASA, APACHE II and POSSUM) is limited to series of perforated ACC. The study highlights a significant association of the three scores with morbidity and mortality. Both POSSUM and APACHE II were superior to ASA in risk prediction [73]. Finally, we would like to point out that the usefulness of any score is to add but not to trump surgical judgement: in other words not all patient variables (e.g. recent coronary stent or recent pulmonary embolism, etc.) will be included in any score.

5.0 Timing for surgery: what is early cholecystectomy?

Several randomised controlled trials have investigated early laparoscopic cholecystectomy versus delayed laparoscopic cholecystectomy [74–82].

Early and delayed laparoscopic cholecystectomy have been defined differently in different trials. In general, early laparoscopic cholecystectomy has been defined variably as that performed in patients with acute cholecystitis with symptoms less than 72 hours or symptoms less than 7 days but within 4 to 6 days of diagnosis. This roughly translates to 10 days from onset of symptoms. The delayed laparoscopic cholecystectomy is defined variably as that performed between 7 days to 45 days and that performed at least 6 weeks after initial diagnosis.

Statement 5.1 Early laparoscopic cholecystectomy is preferable to delayed laparoscopic cholecystectomy in patients with ACC as long as it is completed within 10 days of onset of symptoms (LoE 1 GoR A)

Different patients were included in the trial and the definitions of early laparoscopic cholecystectomy used by these trials comparing early laparoscopic cholecystectomy versus delayed laparoscopic cholecystectomy performed within 6 weeks after initial diagnosis were different in various studies. Six trials provided clinical results. Overall, the systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials which included clinical data from five of these six trials demonstrated no significant difference in the complication rate or conversion to open cholecystectomy between early and delayed laparoscopic cholecystectomy and a hospital stay which was statistically shorter by 4 days in the early laparoscopic cholecystectomy group compared to the delayed laparoscopic cholecystectomy group [37]. One trial which was not included in the systematic review also showed similar results as the systematic review (i.e. there was no significant difference in the complication rate between early and delayed laparoscopic cholecystectomy and the hospital stay was shorter by 4 days in the early laparoscopic cholecystectomy group compared to the delayed laparoscopic cholecystectomy group) despite including participants with symptoms >72 hours [81].

Statement 5.2 Laparoscopic cholecystectomy should not be offered for patients beyond 10 days from the onset of symptoms unless symptoms suggestive of worsening peritonitis or sepsis warrant an emergency surgical intervention. In people with more than 10 days of symptoms, delaying cholecystectomy for 45 days is better than immediate surgery (LoE 2 GoR B)

One trial compared early laparoscopic cholecystectomy versus delayed laparoscopic cholecystectomy performed between 7 days and 45 days after initial diagnosis [83]. In this trial, the duration of symptoms in the participants was not reported. Early laparoscopic cholecystectomy was performed within 24 hours of admission while delayed laparoscopic cholecystectomy was performed between 7 days and 45 days. This trial demonstrated that the morbidity was higher in the delayed laparoscopic cholecystectomy compared to early laparoscopic cholecystectomy group and the length of hospital stay was 5 days longer in the delayed laparoscopic cholecystectomy group compared to early laparoscopic cholecystectomy group [83]. There was no significant difference in the conversion to open cholecystectomy between the two groups [83].

Statement 5.3 Early laparoscopic cholecystectomy should be performed as soon as possible but can be performed up to 10 days of onset of symptoms. (Level 1 Evidence; Grade A recommendation). However, it should be noted that earlier surgery is associated with shorter hospital stay and fewer complications (LoE 2 GoR B)

One randomised controlled trial compared early laparoscopic cholecystectomy as soon as surgical schedule allows with early laparoscopic cholecystectomy after resolution of symptoms but within 5 days of admission [74] in patients with ACC. The duration of symptoms prior to admission was not reported in this trial. There was no statistically difference in the complication rate or conversion to open cholecystectomy between patients who underwent surgery as soon as the scheduling allowed compared to those who underwent surgery after resolution of symptoms but within 5 days of admission [74]. However, the length of hospital stay was shorter in patients who underwent surgery as soon as the scheduling allowed compared to those who underwent surgery after resolution of symptoms but within 5 days of admission [74]. Evidence from a large database review including approximately 95,000 patients with ACC demonstrated that patients who had surgery within 2 days of admission had fewer complications than those who underwent surgery between 2 and 5 days of admission, and those who had surgery between 6 days and 10 days of presentation. There was no significant difference in the groups between conversion to open surgery [84]. Finally, several studies suggest that cholecystectomy performed as soon as possible,

especially in the scenario of an Acute Care Surgery Service, is cost-effective [83, 85, 86].

6.0 Type of surgery

Statement 6.1 In ACC, a laparoscopic approach should initially be attempted except in case of absolute anaesthesiology contraindications or septic shock (LoE 2 GoR B)

According to Tokyo Guidelines 2013 (TG13), laparoscopic cholecystectomy is now accepted as a safe surgical technique when it is performed by expert surgeons even in the setting of ACC. TG13 described the surgical treatment of ACC according to the degree of severity of the disease. early laparoscopic cholecystectomy is indicated for patients with Grade I (Mild) ACC. early laparoscopic cholecystectomy is indicated also for patients with Grade II (Moderate) ACC in experienced centers, but in the case of severe signs of local inflammation (WBC >18.000; a palpable tender mass in the right upper quadrant and >72 h from the onset) should be indicated a conservative treatment with gallbladder drainage followed by a delayed cholecystectomy. For patients with severe local complications such as biliary peritonitis, emphysematous cholecystitis, gangrenous cholecystitis and purulent cholecystitis, emergency surgery is conducted (open or laparoscopic) along with the usual supportive measures. For Grade III (Severe) ACC, TG13 suggest gallbladder drainage and delayed cholecystectomy after improvement of general clinical conditions [71]. Some Scientific Societies also support, more strongly than TG13, laparoscopic cholecystectomy in ACC as the first line approach [87–89].

Statement 6.2 Laparoscopic cholecystectomy for ACC is safe, feasible, with a low complication rate and associated with shortened hospital stay (LoE 1 GoR A)

Although Borzellino et al. in their meta-analysis suggested that laparoscopy is not indicated for all cases of ACC due to the difficulty of cholecystectomy in patients with severe inflammation [90], several recent case control, randomized clinical trials have compared laparoscopic cholecystectomy to open cholecystectomy in ACC [91–100]. A recently published meta-analysis demonstrated that laparoscopic cholecystectomy in ACC is the preferable approach with lower mortality and morbidity, significantly shorter postoperative hospital stay and reduced rate of pneumonia and wound infections, compared to the open technique. Conversion rate ranged from 8% to 35% [101].

Statement 6.3 Among high-risk patients, in those with Child A and B cirrhosis, advanced age >80, or pregnant women, laparoscopic cholecystectomy for ACC is feasible and safe (LoE 3 GoR C)

Some studies suggested that laparoscopic cholecystectomy should be the first line approach in specific cat-

egories of patients such as the elderly or pregnant women [102, 103]. According to meta-analysis published by de Goede et al., elective laparoscopic cholecystectomy in patients with Child A or B cirrhosis is associated with significantly less postoperative complications, shorter duration of hospitalization and shorter time to resume normal diet compared to open technique [104]. According to Lucidi et al. laparoscopic cholecystectomy should be recommended as the first choice approach in cirrhotic patients; however recommendation for laparoscopic cholecystectomy in patients with Child C cirrhosis is not clear [105]. Cirrhosis is a major risk factor for surgery. laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients is associated with significantly prolonged duration of surgery, increased operative blood loss, conversion rate, hospital stay and overall morbidity and mortality when compared with non-cirrhotic patients [106]. Laparoscopic cholecystectomy-related morbidity in cirrhotic patients is directly related to the Child Pugh score [107, 108]. In patients with advanced cirrhosis and severe portal hypertension, specific technical difficulties may be encountered, due to the presence of a portal cavernoma, the difficulty in exposure of Calot's triangle and dissection of the gallbladder hilum, the presence of adhesions and neovascularization or the difficulty in controlling bleeding from the liver bed. Subtotal cholecystectomy can avoid many of these difficulties [109]. In conclusion, laparoscopic approach should be the first choice for the cholecystectomy in Child A and B patients. The approach to patients with Child Pugh C no-compensated cirrhosis remains a matter of debate. As a first recommendation, cholecystectomy should be avoided in these patients, unless clearly indicated, such as in ACC not responding to antibiotics [105].

Statement 6.4 Laparoscopic or open subtotal cholecystectomy is a valid option for advanced inflammation, gangrenous gallbladder, or any setting of the «difficult gallbladder» where anatomy is difficult to recognize and main bile duct injuries are more likely (LoE 2 GoR A)

A recent systematic review with meta-analysis by Elshaer et al. reported that subtotal cholecystectomy was performed using the laparoscopic (72.9%), open (19.0%) and laparoscopic converted to open (8.0%) techniques. The most common indications were severe cholecystitis (72.1%), followed by cholelithiasis in liver cirrhosis and portal hypertension (18.2%) and empyema or perforated gallbladder (6.1%). They concluded that subtotal cholecystectomy is an important tool in the difficult cholecystectomy and achieves morbidity rates comparable to those reported for total cholecystectomy in simple cases [110]. Alternative surgical strategy is the fundus first approach to reach progressively the infundibulum, cystic duct and artery: also by using this technique the risk of lesions must be always kept in mind [111, 112].

Statement 6.5 *In case of local severe inflammation, adhesions, bleeding in Calot's triangle or suspected bile duct injury, conversion to open surgery should be strongly considered. (LoE 3 GoR B)*

Tang et al in their systematic review, identified the principal risk factors for conversion during laparoscopic cholecystectomy. Single factors that appear to be important include male gender, extreme old age, morbid obesity, cirrhosis, previous upper abdominal surgery, severe acute and chronic cholecystitis, and emergency laparoscopic cholecystectomy. The combination of patient and disease related risk factors increases the conversion rate [113]. According to Giger et al., extensive inflammation, adhesions and consequent increased oozing can make laparoscopic dissection of Calot's triangle and recognition of the biliary anatomy hazardous and difficult. Therefore, conversion to open surgery is strongly recommended to secure patient safety in such difficult conditions [114]. An elevated WBC count ($>18 \times 10^9/L$) and fever $> 38^\circ C$ are predictive for the development of complications and conversion [115]. Sugrue et al recently published the proposal of a new scoring system to evaluate the intraoperative difficulty of the cholecystectomy in order to provide objective suggestion for conversion to open technique [116] and results may clarify and standardize the definition of «difficult surgery». According to Eldar et al the complication rate in ACC tended to be associated with duration of complaints >48 h, gangrenous cholecystitis, male sex, age >60 years, other associated diseases, larger bile stones and elevated serum bilirubin levels. Generally, laparoscopic cholecystectomy is safe in all forms of ACC, with acceptably low conversion and complication rates, [117] excluding gangrenous cholecystitis where a conversion rate range between 4 to 40% [87, 117]. In conclusion gangrenous gallbladder, obscure anatomy, bleeding, bile duct injuries, adhesions and previous upper abdominal surgery represent clinical conditions for which conversion to open cholecystectomy should be strongly considered [118, 119].

7.0 Associated common bile duct stone: suspicion and diagnosis at the presentation

Cholelithiasis, i.e. the presence of common bile duct stones (CBDS), is reported to occur in 10% to 20% in case series of cholelithiasis, with lower incidence during ACC ranging from 5% to 15% of the patients [120–123]. Investigation for CBDS require time and can delay the surgical intervention. Due to the relatively low incidence of CBDS during ACC, the issue is to select patients with a high likelihood of CBDS who would benefit from further diagnostic tests and eventually the removal of the stones. An uncommon condition that mimics CBDS is the Mirizzi syndrome which occurs in 1% of patients with cholelithiasis: preoperative investigation may help in the diagnosis although the vast majority are identified at surgery [124, 125].

Statement 7.1 *Elevation of liver biochemical enzymes and/or bilirubin levels are not sufficient to identify ACC patients with choledocholithiasis and further diagnostic tests are needed (LoE 2 GoR B)*

Liver biochemical tests historically have a great utility in determining the presence of CBDS. However, the majority of published studies are not in patients with ACC and also include asymptomatic cholelithiasis. Normal liver biochemical tests have a negative predictive value of 97%, whereas the positive predictive value of any abnormal liver biochemical test result is only 15% [126]. Positive predictive value of liver function studies is a poor tool for prediction of CBDS, even in non-ACC, with results ranging from 25% to 50% [120, 127, 128]. In fact, in ACC, liver biochemical tests may be altered due to the acute inflammatory process of the gallbladder and the biliary tree. 15% to 50% of patients with ACC show elevation in liver enzymes without choledocholithiasis. Song et al demonstrated that 424 of 1178 patients with ACC had increased liver tests (alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST) greater than twice normal levels). Of these only 246 (58%) had choledocholithiasis [129]. Chang et al showed that 51% and 41% of ACC patients without choledocholithiasis had elevated ALT and AST, respectively. However, increased bilirubin levels with leukocytosis may predict gangrenous cholecystitis [130]. Padda et al demonstrated that approximately 30% of patients with ACC without choledocholithiasis had abnormal alkaline phosphatase (ALP) and/or bilirubin and 50% had abnormal ALT. Among patients with ACC and choledocholithiasis, 77% had abnormal ALP, 60% abnormal bilirubin and 90% elevated ALT. By multivariate analysis increased common bile duct size and elevated ALT and ALP were predictors of choledocholithiasis [131]. The diagnostic accuracy increases for cholestasis tests such serum bilirubin with the duration and the severity of obstruction. Specificity of serum bilirubin level for CBDS was 60% with a cut-off level of 1.7 mg/dL and 75% with a cut-off level of 4 mg/dL [127]; however, mean level of bilirubin in patients with CBDS is generally lower (1.5 to 1.9 mg/dL) [120, 128]. In a prospective study, Silvestein reported the diagnostic accuracy of serum bilirubin and serum ALP at two cut-offs for each test. Serum bilirubin at a cut-off of greater than 22.23 $\mu\text{mol/L}$ had a sensitivity of 0.84 (95% CI 0.65 to 0.94) and a specificity of 0.91 (0.86 to 0.94). Bilirubin at a cut-off of greater than twice the normal limit, had a sensitivity of 0.42 (95% CI 0.22 to 0.63) and a specificity of 0.97 (95% CI 0.95 to 0.99). For ALP at a cut-off of greater than 125 IU/L, sensitivity was 0.92 (95% CI 0.74 to 0.99) and specificity was 0.79 (95% CI 0.74 to 0.84). For ALP at a cut-off of greater than twice the normal limit, sensitivity was 0.38 (95% CI 0.19 to 0.59) and specificity was 0.97 (95% CI 0.95 to 0.99) [132, 133].

Statement 7.2 *At AUS, the visualization of CBDS is a very strong predictor of choledocholithiasis. (LoE 5 GoR D). Indirect signs of stone presence such as increased diameter of common bile duct are not sufficient to identify ACC patients with choledocholithiasis and further diagnostic tests are needed (LoE 1 GoR A)*

AUS is the preferred imaging technique to diagnose ACC. Simultaneously, the common bile duct can be visualized and investigated. A recently published meta-analysis investigated the diagnostic potential of ultrasound [132]: sensitivity ranged from 0.32 to 1.00 with a summary sensitivity of 0.73 (95% CI 0.44 to 0.90), and specificity ranged from 0.77 to 0.97 with a summary specificity of 0.91 (95% CI 0.84 to 0.95). In a retrospective analysis, Boys et al [134] demonstrated that AUS mean common bile duct diameter in ACC patients without and with CBDS was 5.8 and 7.1 mm, respectively (P value =0.004). Diameter >10 mm was associated with 39% incidence of CBDS, while diameter <9.9 mm was associated with common bile duct stones in 14%. The authors' conclusion was that AUS common bile duct diameter is not sufficient to identify patients at significant risk for CBDS.

Statement 7.3 *Liver biochemical tests, including ALT, AST bilirubin, ALP, gamma glutamyl transferase (GGT), AUS should be performed in all patients with ACC to assess the risk for CBS (LoE 2 GoR B)*

Several predictive scores of CBDS have been proposed and validated but none are specific for ACC. The implementation of these predictive scores in clinical practice is poor [127, 135–139]. All combine the same clinical variables differently. Hugrier et al combined diameter of common bile duct >12 mm, gallstones <10 mm, advanced age and symptomatic disease; Barkun et al combined age >55, elevated serum bilirubin, dilated common bile duct and evidence of CBDS; Menezes combined age >55, male sex, ascending cholangitis, dilated common bile duct, CBDS, and abnormal liver tests; Soltan et al included history of symptomatic disease, abnormal liver tests, dilated common bile duct and presence of CBDS; Sun et al included male sex, abnormal liver test and dilated common bile duct; Sarli et al combined positive AUS and abnormal liver tests. The American Society of Gastrointestinal Endoscopy and the Society of American of Gastrointestinal Endoscopic Surgeons combined the various published validated clinical scores and proposed a risk stratification of CBDS in three different classes: low risk (<10%), moderate (10 to 50%) and high risk (>50%), based on the presence of predictive factors for having CBDS in its guidelines [140]. This proposed classification has clear clinical implications. Patients with a low risk of CBDS should be operated upon without further investigation. Patients with moderate risk should be interrogated with a second level examination:

preoperatively by endoscopic ultrasound (EUS) or magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) or intraoperatively by laparoscopic ultrasound or laparoscopic cholangiography, to select patients who need stone removal prior, during or after surgery. Patients with high risk of CBDS should undergo directly preoperative diagnostic and therapeutic ERCP.

Statement 7.4 *common bile duct stone risk should be stratified according to the proposed classification, modified from the American Society of Gastrointestinal Endoscopy and the Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeon Guidelines (LoE 5 GoR D)*

ASGE guidelines seem to be the best tool available for the diagnosis and the management of CBDS during ACC [140]. However, according to this classification high risk patients have a probability of having CBDS >50%: this means that up to 49% of patients that undergo ERCP may have no CBDS and, given the potential complications of ERCP, this is not acceptable. For this reason we prefer a more cautious approach: only patients with evidence of CBDS at AUS should be considered at high risk of CBDS and should undergo directly diagnostic and therapeutic ERCP; patients with total serum bilirubin >4 mg/dL, or enlarged common bile duct diameter at AUS plus bilirubin level 1.8 to 4 mg/dL should be considered as moderate risk and should undergo second level investigation such as EUS/MRCP, or intraoperative Laparoscopic ultrasound/cholangiography to avoid the ERCP complications. See **table 4** for the modified risk stratification.

Statement 7.5 *Patients with moderate risk for choledocholithiasis should undergo preoperative MRCP, EUS, intraoperative cholangiography, or Laparoscopic ultrasound depending on the local expertise and availability (LoE 1 GoR A)*

Two preoperative imaging techniques are available for the detection of CBDS, MRCP and EUS. These diagnostic tools, according to the ASGE guidelines [140] should be reserved for patients with moderate risk for choledocholithiasis and have been shown to delay definitive ACC treatment [134]. On the other hand, these tests could exclude the presence of CBDS with high diagnostic accuracy, thereby avoiding further invasive procedures such ERCP or intraoperative cholangiography and their complications. In fact, the implementation of these techniques resulted in a reduction of ERCP ranging from 30 to 75% in non-selected patients. [141–143]. A Cochrane meta-analysis compared these two different techniques [144]: both had good diagnostic accuracy and did not differ significantly with a summary sensitivity of 95% for EUS and 93% for MRCP and a summary specificity of 97% and 96% respectively. As noted by some authors interpreting similar results, considerations other than diagnostic efficacy (local availability, costs, expertise, delay of

Table 4. Predictive factors and risk classes for choledocholithiasis

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

surgery) might be important when deciding which imaging method to use [145].

Statement 7.6 Patients with high risk for choledocholithiasis should undergo preoperative ERCP, intraoperative cholangiography, Laparoscopic ultrasound, depending on the local expertise and the availability of the technique (LoE 1 GoR A)

ERCP has both a diagnostic and therapeutic role in the management of choledocholithiasis but is an invasive procedure with potential severe complications. The literature emphasizes that diagnostic ERCP has risks. Morbidity associated with diagnostic ERCP includes pancreatitis, cholangitis, haemorrhage, duodenal perforation, or allergy to contrast. These occur in 1 to 2% and increase to 10% when associated with sphincterotomy [146–149]. On the other hand intraoperative cholangiography significantly increases the length of surgery [150] and requires dedicated staff in the operating room. This is not always available, especially in the acute setting with non-planned operation as in ACC. Positive findings on intraoperative cholangiography lead to intraoperative management of CBDS with additional operative time. A recently published meta-analysis compared the two techniques [132]: for ERCP, the summary sensitivity was 0.83 (95% confidence interval 0.72 to 0.90) and specificity was 0.99 (95% CI 0.94 to 1.00). For intraoperative cholangiography, the summary sensitivity was 0.99 (95% CI 0.83 to 1.00) and specificity was 0.99 (95% CI 0.95 to 1.00). Sensitivities showed a weak statistical difference ($p=0.05$) but due to the quality and the methodology of the included studies, the two diagnostic techniques should be considered equivalent. Recently, Laparoscopic ultrasound has been introduced for the detection of CBDS. A recent meta-analysis has shown that intraoperative cholangiography and Laparoscopic ultrasound have the

same pooled sensitivity and similar pooled specificity for the detection of CBDS [151]. As in the case of intraoperative cholangiography, intraoperative evidence of CBDS leads to intraoperative management of common bile duct with additional operating time.

Statement 7.7 CBDS could be removed preoperatively, intraoperatively, or postoperatively according to the local expertise and the availability of the technique (LoE 1 GoR A)

CBDS could be removed with varying techniques in different timings: preoperative ERCP with sphincterotomy, intraoperative ERCP with sphincterotomy, laparoscopic or open common bile duct exploration, or postoperative ERCP with sphincterotomy. A systematic review assessed the difference between these different techniques [152]. No differences in terms of morbidity, mortality and success rate were reported comparing these methods. Therefore, these techniques should be considered suitable options. Another meta-analysis investigated two different techniques for ERCP plus sphincterotomy: preoperative or intraoperative with the rendezvous technique [153]. These two techniques were equal in safety and efficacy; intraoperative technique reduced the risk for post-ERCP pancreatitis, but obviously requires dedicated staff in the theatre and prolongs the length of surgery.

8.0 Alternative treatments for high risk patients

Statement 8.1 Gallbladder drainage, together with antibiotics, converts a septic cholecystitis into a non-septic condition; however the level of evidence is poor (LoE 4, GoR C)

As already stated, the definitive treatment of ACC is early laparoscopic cholecystectomy. However some patients may not be suitable candidates for surgery, due to co-morbidities. Cholecystectomy for ACC in the elderly and in high risk patients has always been considered a high-risk procedure with a reported mortality up to 19% [154]. Recently published articles show that emergency cholecystectomy for ACC could be considered a feasible and safe procedure [89, 154–158].

Gallbladder drainage, also known as percutaneous cholecystostomy (PC) is a potential alternative to cholecystectomy in high-risk patients, but its role is difficult to determine because different definitions are used to identify «high-risk» patients. Gallbladder drainage decompresses the infected bile or pus in the gallbladder, removing the infected collection without removing the gallbladder. The removal of the infected material, in addition to antimicrobial therapy, can result in a reduced inflammation with an improvement of the clinical condition. Several case series, retrospective and observational studies exist on cholecystostomy. A systematic review of the literature included 53 studies with 1918 patients outlining a high success rate of the procedure (85.6%) with a low

procedure related mortality (0.36%); however, the 30-day mortality was 15.4% [154]. A major limitation of the study was the inclusion of patients with both acute acalculus cholecystitis and ACC. After the aforementioned review, about 27 further observational studies have been published, confirming that the groups considered in the studies, their inclusion criteria, the results and even the conclusions reached by different authors are largely non-homogeneous [159]. With these limitations in mind, the reported in-hospital mortality for cholecystostomy varies between 4 and 50% and morbidity ranges between 8.2 and 62%.

Statement 8.2 Among standardized gallbladder drainage techniques percutaneous transhepatic gallbladder drainage (PTGBD) is generally recognized as the preferred technique due to the ease and the reduced costs (LoE 4 GoR C)

Cholecystostomy can be performed with several different techniques as summarized well by the TG [160]. These include PTGBD, percutaneous transhepatic gallbladder aspiration (PTGBA), endoscopic naso-biliary gallbladder drainage, endoscopic gallbladder stenting, and EUS-guided gallbladder drainage via the antrum of the stomach and the duodenum. A controlled trial by Ito et al [161] compared PTGBD with PTGBA. All patients with ACC were treated conservatively and patients who showed no improvements after 24 hours were randomized to receive either PTGBD or PTGBA. PTGBD was superior to gallbladder aspiration in terms of clinical effectiveness with the same complication rate as gallbladder aspiration. However this trial included high risk and low risk patients. No other good quality evidence exists on which is the best gallbladder drainage technique. Finally, in case of evidence of cystic duct obstruction, PT-GDB should be, even more, the preferred technique for gallbladder drainage.

Statement 8.3 PC could be considered as a possible alternative to surgery after the failure of conservative treatment in a small subset of patients unfit for emergency surgery due to their severe co-morbidities (LoE 2 GoR B)

TG on ACC [11] consider the gallbladder drainage as mandatory in the severe grade (according to the Tokyo classification [12]) acute cholecystitis and also suggest its use in the moderate grade if conservative treatment fails. The panel of the Tokyo Guidelines states that it is known to be an effective option in critically ill patients, especially in elderly patients and patients with complications; however, there is a lack of good quality evidence to support the statement. Hatzidakis et al. published in 2002 a randomized trial comparing PC with conservative treatment in patients with acute acalculus cholecystitis or ACC [162]: there were no significant differences in mortality and morbidity. Akyurek et al published in 2005 a trial where patients with ACC were randomized to receive

PC followed by early laparoscopic cholecystectomy or conservative treatment followed by delayed laparoscopic cholecystectomy [163]. There were no differences in term of mortality and morbidity; PC plus early laparoscopic cholecystectomy resulted in a reduction of the length of stay and of costs. Melloul et al. in 2011 published a retrospective case control study in critically ill patients with biliary sepsis treated by early laparoscopic cholecystectomy or PC [164]: mortality was not different between the two treatments but early laparoscopic cholecystectomy was associated with significantly higher complication rate. A Spanish retrospective study [165] compared critically ill patients with ACC who underwent PC or early laparoscopic cholecystectomy. They found a significantly higher mortality rate in the PC group; however this study is of poor quality and has several limitations such as the retrospective study design and the selection bias. A Cochrane systematic review by Gurusamy et al. investigated the role of cholecystostomy: authors included the only two randomized trials, both at high risk of bias, concluding that «we are unable to determine the role of percutaneous cholecystostomy in the clinical management of high-risk surgical patients with acute cholecystitis» [166]. Currently, the CHOCOLATE trial is ongoing [162]: it is a randomized controlled trial comparing PC with early laparoscopic cholecystectomy in critically ill patients (APACHE score 7–14) with ACC; results may clarify the real role of the percutaneous drainage. Gallbladder drainage has been even described as a procedure reserved for those patients who failed the conservative treatment after a variable time of 24 to 48 hours. A prospective study by Barak et al [167] reported age above 70 years, diabetes, tachycardia, and a distended gallbladder at admission as predictors for the failure of conservative treatment at 24 hours follow-up, while WBC >15000 cell/mm³, elevated temperature, and age above 70 years were predictors for the failure of conservative treatment at 48 hours follow-up. There is no specific antibiotic regimen to be prescribed alongside PC. None of the examined studies reported the specific drug agent. No evidence exists supporting the need for a peculiar antibiotic regimen. For the antimicrobial therapy, please see the dedicated section. At the present time, PC seems to be a safe and effective procedure in critically ill patients with ACC. However, no evidence supports its superiority toward the conservative treatment or early laparoscopic cholecystectomy.

Statement 8.4 delayed laparoscopic cholecystectomy could be offered to patients after reduction of operative and anesthesiology – related risks to reduce further hospitalization (LoE 5 GoR D)

De Mestral et al published a large retrospective epidemiological analysis in 2012 showing that only 40% of patient underwent delayed laparoscopic cholecystectomy after PC; the 1 year readmission rate for patients who did

not undergo delayed laparoscopic cholecystectomy after PC was 49% with an in-hospital mortality of 1% [10]. No randomized trial comparing the need for delayed laparoscopic cholecystectomy exists currently.

Conclusion: grey areas and opportunities for future research

After achieving the consensus for all the statements, the participants to the Consensus Conference voted for the WSES algorithm on ACC which is reported in **figure 1**.

Based on the evidence included in the present guidelines, it can be stated that early laparoscopic cholecystectomy is the best therapeutic approach for ACC and that post-operative antibiotics are not necessary in cases of uncomplicated cholecystitis. Moreover, studies providing a high level of evidence on the management of associated CBDS have also been published. Visualisation of CBDS by AUS is a good predictor; patients with a high risk of CBDS should have a pre-operative ERCP; patients with a moderate risk should have non-invasive pre-operative investigation. However in both cases intra-operative exploration according to the local expertise has been reported as a recommended option with a high level of evidence. Furthermore we observed lack of studies investigating the cost savings of transcystic duct common bile duct removal of small stones.

The recommendations on the surgical treatment of ACC are however limited to patients who may be good candidates for urgent surgery. Grey areas still remain in the cases of patients not fit for urgent surgery or for laparoscopic surgery secondary to general conditions.

Diagnosis may be assessed by clinical, laboratory data and AUS but with such a diagnostic approach results

appear controversial and supported by a limited number of high quality studies. A radiological investigation such as HIDA may be required to reach a diagnostic certainty. Since symptomatic gallbladder stones are, in any case, an indication for laparoscopic cholecystectomy, the former diagnostic uncertainty may not be relevant in healthy patients and the latter invasive radiological investigation should therefore be applied only in high-risk patients.

There is however no consensus on the evaluation of the operative risk. These WSES guidelines define the patient condition in lieu of the cholecystitis severity score as underlined in the TG13. This approach could favour a tailored therapy on patient's condition. Although the role of percutaneous cholecystostomy after failed conservative treatment in those patients not fit for surgery secondary to severe co-morbidities has been reported, the present guidelines have failed to find valuable criteria for the definition of such high-risk patients. Data on criteria for a definition of a high-risk patient other than that of septic shock, are scarce and of poor level of evidence. This is an area for research to improve the management of patients with ACC.

According to some high quality studies, subtotal cholecystectomy and low threshold for conversion should be recommended in cases of severe acute inflammation of the gallbladder at operation. Although the threshold for conversion strongly depends on the experience and skills of the surgeon, we support the development of an intra-operative score to help the surgeon in the decision to complete the operation by partial cholecystectomy and/or by open approach when «the critical view of safety» cannot be reached without adding risk.

Appendix 1

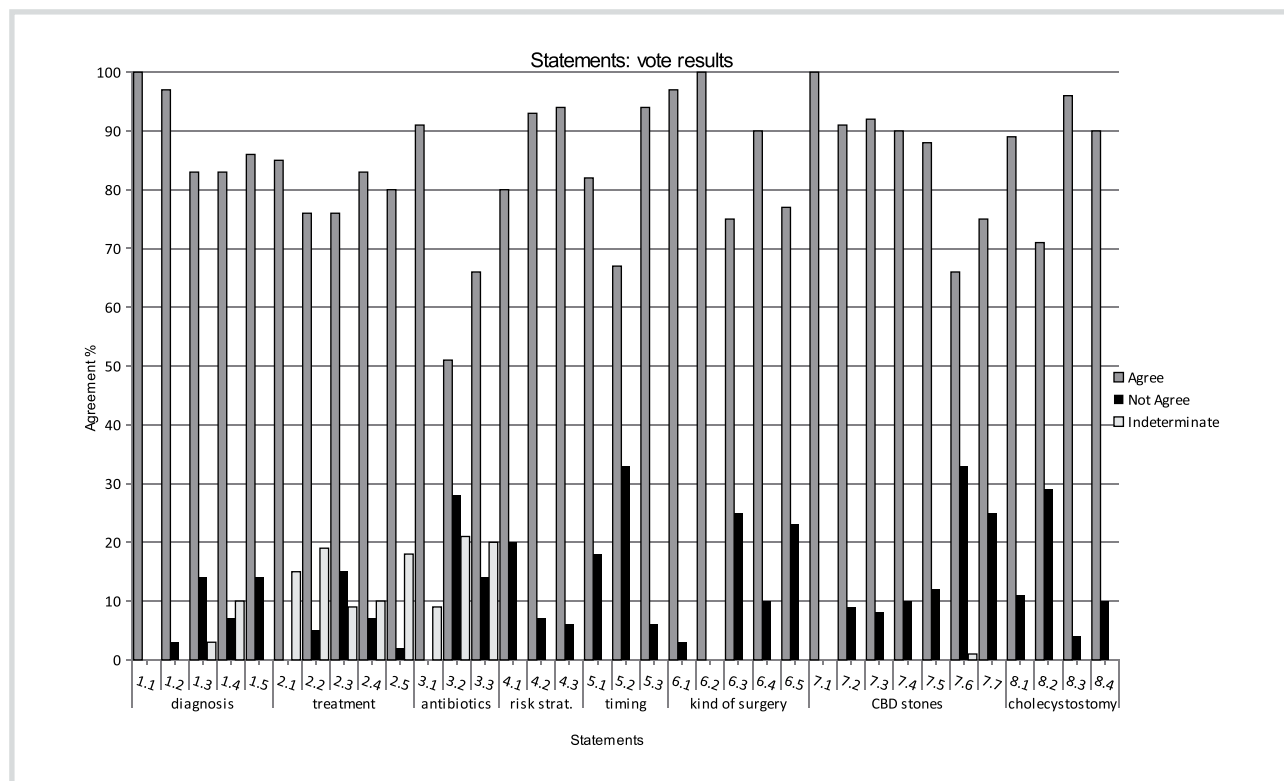


Figure 2. Vote results of statements.

Appendix 2

WSES Guidelines statements

Topic	#	LoE	GoR	
Diagnosis	1.1	4	C	There is no single clinical or laboratory finding with sufficient diagnostic accuracy to establish or exclude acute cholecystitis. Combination of detailed history, complete clinical examination, and laboratory tests may strongly support the diagnosis of ACC
	1.2	2	B	Abdominal ultrasound (AUS) is the preferred initial imaging technique for patients who are clinically suspected to have ACC because of its lower cost, better availability, lack of invasiveness, and high accuracy for gallbladder stones
	1.3	3	C	exploration is a fairly reliable investigation method but its sensitivity and specificity for diagnosing ACC may be relatively low according to the adopted AUS criteria
	1.4	2	B	Evidence on the diagnostic accuracy of computed tomogram (CT) is scarce. While diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) might be comparable to that of AUS, insufficient data are available to support this. Hepatobiliary iminodiacetic acid scan (HIDA scan) has the highest sensitivity and specificity for AC, although its scarce availability, long time required to perform the test, and exposure to ionizing radiation limit its use
	1.5	4	C	Combining clinical, laboratory and imaging investigations is recommended, although the best combination is not yet known



Topic	#	LoE	GoR	
Treatment	2.1	2	B	There is no role for gallstones dissolution, drugs or extra-corporeal shock wave lithotripsy (ESWL) or a combination in the setting of ACC
	2.2	4	C	Since there are no reports on surgical gallstone removal in the setting of ACC, surgery in the form of cholecystectomy remains the main option
	2.3	3	C	Surgery is superior to observation of ACC in the clinical outcome and shows some cost-effectiveness advantages due to the gallstone-related complications and to the high rate of readmission and surgery in the observation group
	2.4	2	C	Antibiotics should be suggested as supportive care; they are effective in treating the first episode of ACC but a high rate of relapse can be expected. Surgery is more effective than antibiotics alone in the treatment of ACC
	2.5	3	C	Cholecystectomy is the gold standard for treatment of ACC
	2.6	5	D	If surgery is not available, medications such as antibiotics and analgesic should be prescribed and the patients should be referred to a surgical center (depending upon the general condition) due to the high rate of gallstone-related events
Antibiotics	3.1	1	B	Patients with uncomplicated cholecystitis can be treated without post-operative antibiotics when the focus of infection is controlled by cholecystectomy
	3.2	3	B	In complicated cholecystitis, the antimicrobial regimens depend on presumed pathogens involved and risk factors for major resistance patterns
	3.3	3	C	The results of microbiological analysis are helpful in designing targeted therapeutic strategies for individual patients to customize antibiotic treatment and ensure adequate antimicrobial coverage in patients with complicated cholecystitis and at high risk for antimicrobial resistance
High risk patients	4.1	3	B	Patient's age above 80 in ACC is a risk factor for worse clinical behaviour, morbidity and mortality
	4.2	3	C	The co-existence of diabetes mellitus does not contraindicate urgent surgery but must be re-considered as a part of the overall patient comorbidity
	4.3	4	C	Currently, there is no evidence of any scores in identifying patient's risk in surgery for ACC. ASA, POSSUM and APACHE II are correlated to surgical risk in patients with gallbladder perforation, higher accuracy being for APACHE II. However, APACHE II is built to predict morbidity and mortality in the patients admitted to ICU: its use as a preoperative score should be considered as an extension usage from the original concept. Therefore, prospective and multicentre studies to compare different risk factors and scores are necessary
Timing	5.1	1	A	ELC is preferable to DLC in patients with ACC as long as it is completed within 10 days of onset of symptoms
	5.2	2	B	ELC should not be offered for patients beyond 10 days from the onset of symptoms unless symptoms suggestive of worsening peritonitis or sepsis warrant an emergency surgical intervention. In people with more than 10 days of symptoms, delaying cholecystectomy for 45 days is better than immediate surgery
	5.3	1	A	ELC should be performed as soon as possible but can be performed up to 10 days of onset of symptoms. However, it should be noted that earlier surgery is associated with shorter hospital stay and fewer complications
Type of surgery	6.1	2	B	In ACC, a laparoscopic approach should initially be attempted except in case of absolute anaesthesiology contraindications or septic shock
	6.2	1	A	LC for ACC is safe, feasible, with a low complication rate and associated with shortened hospital stay
	6.3	3	C	Among high-risk patients, in those with Child A and B cirrhosis, advanced age >80, or pregnant women, laparoscopic cholecystectomy for ACC is feasible and safe
	6.4	3	A	Laparoscopic or open subtotal cholecystectomy is a valid option for advanced inflammation, gangrenous gallbladder, or any setting of the "difficult gallbladder" where anatomy is difficult to recognize and main bile duct injuries are more likely
	6.5	3	B	In case of local severe inflammation, adhesions, bleeding in Calot's triangle or suspected bile duct injury, conversion to open surgery should be strongly considered



Topic	#	LoE	GoR	
Associated common bile duct stones	7.1	2	B	Elevation of liver biochemical enzymes and/or bilirubin levels are not sufficient to identify ACC patients with choledocholithiasis and further diagnostic tests are needed
	7.2	1	A	At AUS, the visualization of CBDS is a very strong predictor of choledocholithiasis. Indirect signs of stone presence such as increased diameter of CBD are not sufficient to identify ACC patients with choledocholithiasis and further diagnostic tests are needed
	7.3	2	B	Liver biochemical tests, including ALT, AST bilirubin, ALP, gamma glutamyl transferase (GGT), AUS should be performed in all patients with ACC to assess the risk for CBS
	7.4	5	D	CBD stone risk should be stratified according to the proposed classification, modified from the American Society of Gastrointestinal Endoscopy and the Society American of Gastrointestinal Endoscopic Surgeon Guidelines
	7.5	1	A	Patients with moderate risk for choledocholithiasis should undergo preoperative MRCP, EUS, intraoperative cholangiography (IOC), or LUS depending on the local expertise and availability
	7.6	1	A	with high risk for choledocholithiasis should undergo preoperative ERCP, IOC, LUS, depending on the local expertise and the availability of the technique
	7.7	1	A	CBDS could be removed preoperatively, intraoperatively, or postoperatively according to the local expertise and the availability of the technique
Alternative treatments	8.1	4		Gallbladder drainage, together with antibiotics, converts a septic cholecystitis into a non-septic condition; however the level of evidence is poor
	8.2	4	C	Among standardized gallbladder drainage techniques percutaneous transhepatic gallbladder drainage (PTGBD) is generally recognized as the preferred technique due to the ease and the reduced costs
	8.3	2	B	PC could be considered as a possible alternative to surgery after the failure of conservative treatment in a small subset of patients unfit for emergency surgery due to their severe co-morbidities
	8.4	5	D	DLC could be offered to patients after reduction of operative and anesthesiology- related risks to reduce further hospitalization

Complete list of abbreviations:

ACC	Acute Calculous Cholecystitis
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
AUS	Abdominal Ultrasound 37
ASA	American Society of Anaesthesiology
CBD	Common Bile Duct
CBDS	Common Bile Duct Stones 37
DLC	Delayed laparoscopic cholecystectomy
ELC	Early laparoscopic cholecystectomy;
ERCP	Endoscopic retrograde cholangiopancreateography
EUS	Endoscopic ultrasound
GoR	Grade of Recommendation
IOC	Intraoperative cholangiography
LC	Laparoscopic cholecystectomy
LoE	Level of Evidence
LUS	Laparoscopic ultrasound
MRCP	Magnetic resonance cholangiopancreateography.
Ppossum	Portsmouth Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity
TG	Tokyo guidelines
WSES	World Society of Emergency Surgery
SS	Scientific Secretariat
SC	Scientific Committee
OC	Organization Committee

Competing interests

The authors have no conflicts of interest ties or financial funding source' to disclose related to this topic.

Authors' contributions

The WSES president was supported by the Scientific Secretariat in establishing the timetable of the CC and choosing the eight plus eight experts who were asked to participate respectively to Organization Committee and Scientific Committee: the Organization Committee had the task to support the Scientific Secretariat in building the framework for the Consensus and to support the Scientific Committee for the strict scientific part; the Scientific Committee had the assignment to select the literature and to elaborate, in co-working to Scientific Secretariat and Organization Committee, the statements. The Scientific Secretariat supported the WSES President, establishing the agenda, choosing the working tools and finally collaborating with Organization Committee and Scientific Secretariat. Consequently each question was assigned to one team consisting of one member of Organization Committee, one member of Scientific Committee and one member of Scientific Secretariat (each member of Scientific Secretariat covered two questions). Each team reviewed, selected and analyzed the literature, wrote and proposed the statement's drafts for one of the eight questions. WSES board reviewed the draft and made critical appraisals. All the statements were discussed and approved during the 3rd WSES World Con-

gress, held in Jerusalem on 6th July 2015. The manuscript was further reviewed by Scientific Secretariat, Organization Committee and Scientific Committee according to congress comments and was then approved by the WSES board.

Component of the teams for the Consensus Conference and the WSES Guidelines Development on ACC

President: Luca Ansaloni
Scientific Secretariat members: Andrea Allegri, Marco Ceresoli, Dario Piazzalunga, Michele Pisano.
Organization Committee members: Ferdinando Agresta, Giuseppe Borzellino, Fabio Cesare Campanile, Fausto Catena, Osvaldo Chiara, Federico Coccolini, Salomone Di Saverio, Massimo Sartelli
Scientific Committee members: Kurinchi Gurusamy, Rao Ivatury, Jeffrey Kashuk, Michael Denis Kelly, Andrew B. Peitzman, Boris Sakakushev, Michael Sugrue, Pier Luigi Viale.

WSES Board members:

Ernest E Moore, (United States)
Fred Moore, (United States)
Ari Leppaniemi (Finland)
Walter Biffi (United States)
Ian Bailey (United Kingdom)
Zsolt Balogh (Australia)
Cino Bendinelli (Australia)
Luigi Bonavina (Italy)
Clay C. Burlew (United States)

Francesco Brunetti (France)
 Giampiero Campanelli (Italy)
 Ian Civil (New Zealand)
 Raul Coimbra (United States)
 David Costa (Spain)
 Mark De Moya (USA)
 Abe Fingerhut (France)
 Sanjay Gupta (India)
 Hans Jeekel (Holland)
 Rifat Latifi (USA)
 Yoram Kluger (Israel)
 Ingo Marzi (Germany)
 Thomas Scalea (USA)
 Philip Stahel (USA)
 Korhan Taviloglu (Turkey)
 Gregorio Tugnoli (Italy)
 Selman Uranues (Austria)

George Velmahos (United States)
 Dieter Weber (Australia)
 Imtiaz Wani (India)

FA, AA, LA, GB, FCC, FCa, MC, OC, FCo, SDS, KG, JK, MDK, RI, ABP, DP, MP, BS, MSa, MSu, PLV: conception, design and coordination of the study; data acquisition, analysis and interpretation; draft the manuscript All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We thank for the bibliographic search Mrs Franca Boschini (Medical Library of Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy).

Modified from [140].

REFERENCES

- Gracie WA, Ransohoff DF. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med.* 1982;307:798-800.
- Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep.* 2005;7:132-140.
- Kratzer W, Mason RA, Kächele V. Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. *J Clin Ultrasound.* 1999;27:1-7.
- Pedersen G, Hoem D, Andrén-Sandberg A. Influence of laparoscopic cholecystectomy on the prevalence of operations for gallstones in Norway. *Eur J Surg.* 2002;168:464-469.
- Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology.* 1999;117(3):632.
- Attili AF, Carulli N, Roda E, Barbara B, Capocaccia L, Menotti A, et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (M.I.COL.). *Am J Epidemiol.* 1995;141(2):158.
- Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol.* 1989;42:127-136.
- 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.
- Steven M. Strasberg, M.D. Acute Calculous Cholecystitis. *N Engl J Med.* 2008; 358:2804-2811.
- De Mestral C, Rotstein OD, Laupacis A, Hoch JS, Zagorski B, Nathens AB. A population-based analysis of the clinical course of 10,304 patients with acute cholecystitis, discharged without cholecystectomy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(1):26-30; discussion 30-31.
- Miura F, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Wada K, Hirota M et al. Flowcharts for the diagnosis and treatment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:27-34.
- Yokoe M, Takada T, Strasberg S, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis. *Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20:35-46.
- Lee S-W, Yang S-S, Chang C-S, Yeh H-J. Impact of the Tokyo guidelines on the management of patients with acute calculous cholecystitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:1857-1861.
- Campanile FC, Catena F, Coccolini F, Lotti M, Piazzalunga D, Pisano M et al. The need for new «patient-related» guidelines for the treatment of acute cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2011;6(1):44.
- Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojanian KG. Does This patient Have Acute Cholecystitis? *JAMA.* 2003;289(1):80-86.
- Eskelinen M, Ikonen J, Lipponen P. Diagnostic approaches in acute cholecystitis: A prospective study of 1333 patients with acute abdominal pain. *Theoretical Surgery.* 2004;8:15-20.
- Kiewiet JJ, Leeuwenburgh MM, Bipat S, Bossuyt PM, Stoker J, Boermeester MA. A systematic review and meta-Analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis. *Radiology.* 2012;264:708-720.
- 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.
- Hwang H, Marsh I, Doyle J. Does ultrasonography accurately diagnose acute cholecystitis? Improving diagnostic accuracy based on a review at a regional hospital. *Can J Surg.* 2014;57:162-168.
- Borzellino G, Motton M, Minniti F, Montemezzi S, Tomezzoli A, Genna M. Sonographic diagnosis of acute cholecystitis in patients with symptomatic gallstones. *J Clin Ultrasound.* 2015.
- Fidler J, Paulson EK, Layfield L. CT evaluation of acute cholecystitis: findings and usefulness in diagnosis. *AJR.* 1996;166:1085-1088.
- Marincek B. Nontraumatic abdominal emergencies: acute abdominal pain-diagnostic strategies. *Eur Radiol.* 2002;12:2136-2150.
- Alobaidi M, Gupta R, Jafri SZ, Fink-Bennet DM. Current trends in imaging evaluation of acute cholecystitis. *Emerg Radiol.* 2004;10:256-258.
- Juvonen T, Kiviniemi H, Niemela O, Kairaluoma MI. Diagnostic accuracy of ultrasonography and C-reactive protein concentration in acute cholecystitis: a prospective clinical study. *Eur J Surg.* 1992;158:365-369.
- Buttmann A, Adamek HE, Weber J, et al. ESWL and oral dissolution therapy: What factors influence results. *Dig Dis Sci.* 1993;38:1702-1711.
- Portincasa P, Ciaula AD, Bonfrate L, Wang DQ. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2012;3(2):7-20.

27. Venneman NG, Besselink MG, Keulemans YC, Vanberge-Henegouwen GP, Boermeester MA, Broeders IA, et al. Ursodeoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy. *Hepatology*. 2006;43:1276-1283.
28. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet*. 2006;368:230-239.
29. Yong Zha, Zheng-Zhong Zhou, Xun-Ru Chen, Ping Gan, and Jing Tan. Gallbladder-preserving Cholelithotomy in Laparoscopic and Flexible Choledochoscopic Era: A Report of 316 Cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2013;23:167-170.
30. Schmidt M, Sondenaa K, Vetrhus M, Berhane T, Eide GE. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of observation versus surgery for acute cholecystitis: non-operative management is an option in some patients. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(10):1257-1262.
31. Halpin V Acute Cholecystitis. *BMJ Clinical Evidence Clinical Evidence*. 2014;08:411.
32. Schmidt M, Sondenaa K, Vetrhus M, Berhane T, Eide GE. A randomized controlled study of uncomplicated gallstone disease with a 14-year follow-up showed that operation was the preferred treatment. *Dig Surg*. 2011;28(4):270-276.
33. Brazzelli M, Cruickshank M, Kilonzo M, Ahmed I, Stewart F, McNamee P et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cholecystectomy compared with observation/conservative management for preventing recurrences/symptoms and complications in adults presenting with uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014;18(55):1-101, v-vi.
34. Brazzelli M, Cruickshank M, Kilonzo M, Ahmed I, Stewart F, McNamee P, et al. Systematic review of the clinical and cost effectiveness of cholecystectomy versus observation/conservative management for uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis. *Surg Endosc*. 2015;29:637-647.
35. Charles M Vollmer, Selan F Zakko, Nezam H Afdhal. Treatment of acute calculous cholecystitis. *Up To Date (www.uptodate.com/treatment-of-acute-calculous-cholecystitis consulted on 15 May 2015)*.
36. Papi C, Catarci M, D'Ambrosio L, Gili L, Koch M, Grassi GB, et al. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:147-155.
37. Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;6:Art. No.: CD005440. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005440.pub3>
38. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, et al. Tokyo Guideline Revision Committee. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(1):60-70.
39. Fuks D, Cossé C, Régimbeau JM. Antibiotic therapy in acute calculous cholecystitis. *J Visc Surg*. 2013;150(1):3-8.
40. Regimbeau JM, Fuks D, Pautrat K, Mauvais F, Haccart V, Msika S, et al. Effect of postoperative antibiotic administration on postoperative infection following cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(2):145-154.
41. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World J Emerg Surg*. 2014;9:37.
42. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, Taviloglu K, van Goor H, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg*. 2012;7(1):36.
43. Sartelli M, Viale P, Catena F, Ansaloni L, Moore E, Malangoni M, et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2013;8(1):3.
44. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010;11(1):79-109.
45. Dhalluin-Venier V, Bazin C, Massias L, Farah RB, Boytchev I, Fritsch J, et al. Effects of biliary obstruction on the penetration of ciprofloxacin and cefotaxime. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(2):127-130.
46. Antibiotics in Laboratory Medicine (Fourth Edition). Victor Lorian (Editor), 1259 S., 371 Abb., 323 Tab. Baltimore-London-Los Angeles-Sydney. 1986. Williams and Wilkins.
47. Sartelli M, Catena F, Di Saverio S, Ansaloni L, Malangoni M, Moore EE, et al. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg*. 2014;9(1):22.
48. Riché FC, Dray X, Laisné MJ, Matéo J, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, et al. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: Comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Crit Care*. 2009;13(3):99.
49. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327.
50. Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock — does the dose matter? *Crit Care*. 2009;13(3):214.
51. Kune G, Schutz E. Bacteria in the biliary tract. A study of their frequency and type. *Med J Aust*. 1974;1:255-258.
52. Csendes A, Fernandez M, Uribe P. Bacteriology of the gallbladder bile in normal subjects. *Am J Surg*. 1975;129:629-6231.
53. Csendes A, Becerra M, Burdiles P, Demian I, Bancalari K, Csendes P. Bacteriological studies of bile from the gallbladder in patients with carcinoma of the gallbladder, cholelithiasis, common bile duct stones and no gallstones disease. *Eur J Surg*. 1994;160:363-367.
54. Csendes A, Burdiles P, Maluenda F, Diaz J, Csendes P, Mitru N. Simultaneous bacteriologic assessment of bile from gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones. *Arch Surg*. 1996;131:389-394.
55. Csendes A, Mitru N, Maluenda F, Diaz J, Burdiles P, Csendes P, et al. Counts of bacteria and pyocites of choledochal bile in controls and in patients with gallstones or common bile duct stones with or without acute cholangitis. *Hepato Gastroenterology*. 1996;43:800-806.
56. Maluenda F, Csendes A, Burdiles P, Diaz J. Bacteriological study of choledochal bile in patients with common bile duct stones, with or without acute suppurative cholangitis. *Hepato Gastroenterology*. 1989;36:132-135.
57. Chang W, Lee K, Wang S, Chuang S, Kuo K, Chen J, et al. Bacteriology and antimicrobial susceptibility in biliary tract disease: an audit of 10-year's experience. *Kaohsiung J Med Sci*. 2002;18:221-228.
58. Salvador V, Lozada M, Conunji R. Microbiology and antibiotic susceptibility of organisms in bile cultures from patients with and without cholangitis at an Asian Academic Medical Center. *Surg Infect*. 2011;12:105-111.
59. Kirshtein B, Bayme M, Bolotin A, Mizrahi S, Lantsberg L. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in the elderly: is it safe? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2008;18:334-339.
60. Nielsen LBJ, Harboe KM, Bardram L. Cholecystectomy for the elderly: no hesitation for otherwise healthy patients. *Surg Endosc*. 2014;28:171-177.
61. Girgin S, Gedik E, Taçyıldız IH, Akgün Y, Baç B, Uysal E. Factors affecting morbidity and mortality in gangrenous cholecystitis. *Acta Chir Belg*. 2006;106:545-549.
62. Lupinacci RM, Nadal LR, Rego RE, Dias AR, Marcari RS, Lupinacci RA, et al. Surgical management of gallbladder disease in

- the very elderly: are we operating them at the right time? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:380-384.
63. Sánchez Beorlegui J, Lagunas Lostao E, Lamata Hernández F, Monsalve Laguna EC. Treatment of acute cholecystitis in the elderly: urgent surgery versus medical therapy and surgery delay. *Rev Gastroenterol Peru.* 2009;29:332-340.
 64. Cheng Y, Leng J, Tan J, Chen K, Dong J. Proper surgical technique approved for early laparoscopic cholecystectomy for non-critically ill elderly patients with acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology.* 2013;60:688-691.
 65. Cull JD, Velasco JM, Czubak A, Rice D, Brown EC. Management of acute cholecystitis: prevalence of percutaneous cholecystostomy and delayed cholecystectomy in the elderly. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:328-333.
 66. Haltmeier T, Benjamin E, Inaba K, Lam L, Demetriades D. Early versus delayed same-admission laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in elderly patients with comorbidities. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78:801-807.
 67. Riall TS, Zhang D, Townsend CM, Kuo Y-F, Goodwin JS. Failure to Perform Cholecystectomy for Acute Cholecystitis in Elderly Patients Is Associated with Increased Morbidity, Mortality, and Cost. *Journal of the American College of Surgeons.* 2010;210:668-677.
 68. Shpitz B, Sigal A, Kaufman Z, Dinbar A. Acute cholecystitis in diabetic patients. *Am Surg.* 1995;61:964-967.
 69. Karamanos E, Sivrikoz E, Beale E, Chan L, Inaba K, Demetriades D. Effect of diabetes on outcomes in patients undergoing emergent cholecystectomy for acute cholecystitis. *World J Surg.* 2013;37:2257-2264.
 70. Gelbard R, Karamanos E, Teixeira PG, Beale E, Talving P, Inaba K, et al. Effect of delaying same-admission cholecystectomy on outcomes in patients with diabetes. *Br J Surg.* 2014;101:74-78.
 71. Yamashita Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 surgical management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20:89-96.
 72. Yi N-J, Han H-S, Min S-K. The safety of a laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis in high-risk patients older than sixty with stratification based on ASA score. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2006;15:159-164.
 73. Ausania F, Guzman Suarez S, Alvarez Garcia H, Senra del Rio P, Casal Nuñez E. Gallbladder perforation: morbidity, mortality and preoperative risk prediction. *Surg Endosc.* 2015;29:955-960.
 74. Chandler CF, Lane JS, Ferguson P, Thompson JE, Ashley SW. Prospective evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis. *Am Surg.* 2000;66(9):896-900.
 75. Davila D, Manzanares C, Picho M, Albors P, Cardenas F, Fuster E, et al. Experience in the treatment (early vs. delayed) of acute cholecystitis via laparoscopy. *Cirugia Espanola.* 1999;66(suppl 1):233.
 76. Johansson M, Thune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized trial. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:642-645.
 77. Kolla SB, Aggarwal S, Kumar A, Kumar R, Chumber S, Parshad R, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized trial. *Surg Endosc.* 2004;18:1323-1327.
 78. Lai PB, Kwong KH, Leung KL, Kwok SP, Chan AC, Chung SC, Lau WY. Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg.* 1998;85(6):764-767.
 79. Lo CM, Liu CL, Fan ST, Lai EC, Wong J. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg.* 1998;227(4):461-467.
 80. Macafee DA, Humes DJ, Bouliotis G, Beckingham IJ, Whynes DK, Lobo DN. Prospective randomized trial using cost-utility analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallbladder disease. *Br J Surg.* 2009;96(9):1031-1040. <https://doi.org/10.1002/bjs.6685>
 81. Mare LD, Saadi A, Roulin D, Demartines N, Halkic N. Delayed versus early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: A prospective randomized study. *Hpb.* 2012;14:130.
 82. Yadav RP, Adhikary S, Agrawal CS, Bhattarai B, Gupta RK, Ghimire A. A comparative study of early vs. delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *KUMJ.* 2009;7(25):16-20.
 83. Gutt CN, Encke J, Koninger J, Harnoss JC, Weigand K, Kipfmuller K et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg.* 2013;258(3):385-393.
 84. Zafar SN, Obirize A, Adesibikan B, Cornwell EE, 3rd, Fullum TM, Tran DD. Optimal Time for Early Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis. *JAMA.* 2015;150(2):129-136.
 85. Johner A, Raymakers A, Wiseman SM. Cost utility of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Surg Endosc.* 2013;27(1):256-262.
 86. Brooks KR, Scarborough JE, Vaslef SN, Shapiro ML. No need to wait: An analysis of the timing of cholecystectomy during admission for acute cholecystitis using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(1):167-73; 173-174.
 87. Overby DW, Apelgren KN, Richardson W, Fanelli R; Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. SAGES guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. *Surg Endosc.* 2010;24(10):2368-2386.
 88. Agresta F, Ansaloni L, Baiocchi GL, Bergamini C, Campanile FC, Carlucci M, et al. Laparoscopic approach to acute abdomen from the Consensus Development Conference of the Società Italiana di Chirurgia Endoscopica e nuove tecnologie (SICE), Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani (ACOI), Società Italiana di Chirurgia (SIC), Società Italiana di Chirurgia d'Urgenza e del Trauma (SICUT), Società Italiana di Chirurgia nell'Ospitalità Privata (SICOP), and the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc.* 2012;26(8):2134-2164.
 89. Agresta F, Campanile FC, Vettoretto N, Silecchia G, Bergamini C, Maida P, et al. Laparoscopic cholecystectomy: consensus conference-based guidelines. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(4):429-453.
 90. Borzellino G, Sauerland S, Minicozzi AM, Verlato G, Pietrantoni CD, Manzoni G et al. Laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A meta-analysis of results. *Surg Endosc.* 2008;22:8-15.
 91. Kiviluoto T, Siren J, Luukkonen P, Kivilaakko E. Randomized trial of laparoscopic versus open cholecystectomy for acute and gangrenous cholecystitis. *The Lancet.* 1998;351:321-325.
 92. Johansson M, Thune A, Nelvin L, Stiernstam M, Westman B, Lundell L. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg.* 2005;92:44-49.
 93. Boo YJ, Kim WB, Kim J, Song TJ, Choi SY, Kim YC, Suh SO. Systemic immune response after open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: a prospective randomized study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67:207-214.
 94. Catena F, Ansaloni L, Bianchi E, Di Saverio S, Coccolini F, Vallicelli C, et al. The ACTIVE (Acute Cholecystitis Trial Invasive Versus Endoscopic) study. Multicenter randomized, double-blind, controlled trial of laparoscopic (LC) versus open (OC) surgery for acute cholecystitis (AC). *Hepatogastroenterology.* 2013;60(127):1552-1556.
 95. Pessaux P, Regenet N, Tuech JJ, Rouge C, Bergamaschi R, Arnaud JP. Laparoscopic versus open cholecystectomy: a prospective comparative study in the elderly with acute cholecystitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2001;11:252-255.
 96. Araujo-Teixeira JP, Rocha-Reis J, Costa-Cabral A, Barros H, Saraiva AC, Araujo-Teixeira AM. Laparoscopia ou laparotomia dans la cholecystite aigue (200 cas). Coparaison des resultants et facteurs predisposant a la conversion. *Chirurgie.* 1999;124:529-535.
 97. Chau CH, Tang CN, Siu WT, Ha JPY, Li MKW. Laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy in elderly patients

- with acute cholecystitis: retrospective study. *Hong Kong Med J*. 2002;8:393-399.
98. Unger SW, Rosenbaum G, Unger HM, Edelman DS. A comparison of laparoscopic and open treatment of acute cholecystitis. *Surg Endosc*. 1993;7:408-411.
 99. Eldar S, Sabo E, Nash E, Abrahamson J, Matter I. Laparoscopic versus open cholecystectomy in acute cholecystitis. *Surgical laparoscopy and endoscopy*. 1997;7:407-414.
 100. Glavic Z, Begic L, Simlesa D, Rukavina A. Treatment of acute cholecystitis. A comparison of open vs laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2001;15:398-401.
 101. Coccolini F, Catena F, Pisano M, Gheza F, Fagioli S, Di Saverio S, et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2015;18:196-204. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.04.083>
 102. Peker Y, Unalp H.R, Durak E, Karabuga T, Yilmaz Y, Genc H, Hacıyanlı M. Laparoscopic cholecystectomy in patients Aged 80 years and older: An analysis of 111 patients. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques*. 2014;24:2:173-176.
 103. Catani M, De Milito, Romagnoli F, Silvestri V, Usai V, Modini C. Laparoscopic approach to the acute cholecystitis in pregnancy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2011;25(Suppl 1):81).
 104. De Goede B, Klitsie PJ, Hagen SM, Spronk S, Metselaar HJ, Lange JF, Kazemier G. Laparoscopic versus open cholecystectomy in patients with liver cirrhosis: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2013;27(suppl 1):37.
 105. Lucidi V, Buggenhout A, Donckier V. Cholecystectomy in cirrhotic patients: pitfalls and reasonable recommendations. *Acta Chir Belg*. 2009;109(4):477-480.
 106. Puggioni A, Wong LL. A meta-analysis of laparoscopic cholecystectomy in patients with cirrhosis. *J Am Coll Surg*. 2003;197:921-926.
 107. Mancero JMP, D'Albuquerque LAC, Gonzalez AM, Larrea FIS, De Oliveira e Silva A. laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients with symptomatic cholelithiasis: A case control study. *World J Surg*. 2008;32:267-270.
 108. Perkins L, Jeffries M, Patel T. utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:1123-1128.
 109. Palanivelu C, Rajan PS, Jani K, Shetty AR, Sendhilkumar K, Senthilnathan P et al. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients: the role of subtotal cholecystectomy and its variants. *J Am Coll Surg*. 2006;203:145-151.
 110. Elshaer M, Gravante G, Thomas K, Sorge R, Al-Hamali S, Ebdewi H. Subtotal Cholecystectomy for «Difficult Gallbladders» Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2015;150(2): 159-168.
 111. Kelly MD. Laparoscopic retrograde (fundus first) cholecystectomy. *BMC Surgery*. 2009;9:19.
 112. Tuveri M, Calò PG, Medas F, Tuveri A, Nicolosi A. Limits and advantages of fundus-first laparoscopic cholecystectomy: lessons learned. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2008;18(1):69-75.
 113. Tang B, Cuschieri A. Conversions during laparoscopic cholecystectomy: risk factors and effects on patient outcome. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(7):1081-1091.
 114. Giger U, Michel JM, Vonlanthen R, Becker K, Kocher T, Krähenbühl L. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: indication, technique, risk and outcome. *Langenbecks Arch Surg*. 2005;390(5):373-380.
 115. Halachmi DiCastro N, Matter I, Cohen A, Sabo E, Mogilner JG, Abrahamson J, Eldar S. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: how do fever and leucocytosis relate to conversion and complications? *Eur J Surg*. 2000;166(2):136-140.
 116. Sugrue M, Sahebally SM, Ansaloni L, Zielinski MD. Grading operative findings at laparoscopic cholecystectomy- a new scoring system. *WJES*. 2015;10:14. <https://doi.org/10.1186/s13017-015-0005-x>
 117. Eldar S, Sabo E, Nash E, Abrahamson J, Matter I. Laparoscopic cholecystectomy for the various types of gallbladder inflammation: a prospective trial. *Surg Laparosc Endosc*. 1998;8(3):200-207.
 118. Sanjay P, Burt K, Saffouri E, Zealley I, Alijani A. Laparoscopic cholecystectomy (LC) vs. percutaneous cholecystostomy (PCT) for gangrenous cholecystitis: A comparative study. *HPB*. 2010;12(Suppl 1):352.
 119. Qazi AR, Solangi RA, Shah PS, Memon GA. Reasons for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Medical Forum Monthly*. 2010;21:3(13-17).
 120. Peng WK, Sheikh Z, Paterson-Brown S, Nixon SJ. Role of liver function tests in predicting common bile duct stones in patients with acute calculous cholecystitis. *Br J Surg*. 2005;92:1241-1247.
 121. Khalfallah M, Dougaz W, Bedoui R, Bouasker I, Chaker Y, Nouria R, et al. Validation of the Lacaine-Huguier predictive score for choledocholithiasis: prospective study of 380 patients. *J Visc Surg*. 2012;149(1):66-72.
 122. Csendes A, Burdiles P, Diaz JC, Maluenda F, Korn O, Vallejo E, Csendes P. Prevalence of common bile duct stones according to the increasing number of risk factors present. A prospective study employing routinely intraoperative cholangiography in 477 cases. *Hepatogastroenterology*. 1998;45(23):1415-1421.
 123. Ko, Cynthia W, Sum P Lee. Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56.6:165-169.
 124. Saffoleas M, Stamatakos M, Revenas C, Chatziconstantinou C, Saffoleas C, Kostakis A. An alternative surgical approach to a difficult case of Mirizzi syndrome: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2006;12(34):5579-5581.
 125. Erben Y, Benavente-Chenhalls LA, Donohue JM, Que FG, Kendrick ML, Reid-Lombardo KM, Farnell MB, et al. Diagnosis and treatment of Mirizzi syndrome: 23-year Mayo Clinic experience. *J Am Coll Surg*. 2011;213(1):114-119.
 126. 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.
 127. Barkun AN, Barkun JS, Fried GM, Ghitulescu G, Steinmetz O, Pham C et al. Useful predictors of bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg*. 1994;220:32-39.
 128. Onken JE, Brazer SR, Eisen GM, et al. Predicting the presence of choledocholithiasis in patients with symptomatic cholelithiasis. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:762-767.
 129. Song SH, Kwon CI, Jin SM, Park HJ, Chung CW, Kwon SW, et al: Clinical characteristics of acute cholecystitis with elevated liver enzymes not associated with choledocholithiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:452.
 130. Chang CW, Chang WH, Lin CC, Chu CH, Wang TE, Shih SC. Acute transient hepatocellular injury in cholelithiasis and cholecystitis without evidence of choledocholithiasis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(30):3788-3792.
 131. Padda MS, Singh S, Tang SJ, Rockey DC. Liver test patterns in patients with acute calculous cholecystitis and/or choledocholithiasis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:1011-1018.
 132. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, Davidson BR. Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD011548. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011548>
 133. Silverstein JC, Wavak E, Millikan KW. A prospective experience with selective cholangiography. *Am Surg*. 1998;64(7):654-659.
 134. Boys JA, Doorly MG, Zehetner J, Dhanireddy KK, Senagore AJ. Can ultrasound common bile duct diameter predict common bile duct stones in the setting of acute cholecystitis? *Am J Surg*. 2014;207:432.
 135. Huguier M, Bornet P, Charpak Y, Houry S, Chastang C. Selective contraindications based on multivariate analysis for operative

- cholangiography in biliary lithiasis. *Surg Gynecol Obstet.* 1991;172(6): 470-474.
136. Menezes N, Marson LP, debeaux AC, Muir IM, Auld CD. Prospective analysis of a scoring system to predict choledocholithiasis. *Br J Surg.* 2000;87(9):1176-1181.
 137. Soltan HM, Kow L, Toouli J. A simple scoring system for predicting bile duct stones in patients with cholelithiasis. *J Gastrointest Surg.* 2001;5(4):434-437.
 138. Sun XD, Cai XY, Li JD, Cai XJ, Mu YP, Wu JM. Prospective study of scoring system in selective intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. *World J Gastroenterol.* 2003;9(4):865-867.
 139. Sarli L, Costi R, Gobbi S, Sansebastiano G, Roncoroni L. Asymptomatic bile duct stones: selection criteria for intravenous cholangiography and/or endoscopic retrograde cholangiography prior to laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;2:1175-1180.
 140. ASGE Standards of Practice Committee, Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(1):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.09.041>
 141. Kaltenthaler E, Vergel YB, Chilcott J, Thomas S, Blakeborough T, Walters SJ, et al. A systematic review and economic evaluation of magnetic resonance Cholangiopancreatography compared with diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Health Technol Assess.* 2004;8(10):iii:1-89.
 142. Toppi JT, Johnson MA, Page P, Fox A. Magnetic resonance cholangiopancreatography: utilization and usefulness in suspected choledocholithiasis. *ANZ J Surg.* 2014. <https://doi.org/10.1111/ans.12867>
 143. Lee YT, Chan FK, Leung WK, Chan HL, Wu JC, Yung MY, et al. Comparison of EUS and ERCP in the investigation with suspected biliary obstruction caused by choledocholithiasis: a randomized study. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:660.
 144. Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD011549. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011549>
 145. Ledro Cano D: Suspected choledocholithiasis: endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangio-pancreatography? A systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007.
 146. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med.* 1996;335:909-18.71.
 147. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 1998;48:1-10.
 148. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:417-423.
 149. Cotton P. B., Garrow D. A., Gallagher J., Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc.* 2009; 70(1):80-88.
 150. Ford JA, Soop M, Du J, Loveday BP, Rodgers M. Systematic review of intraoperative cholangiography in cholecystectomy. *Br J Surg.* 2012;99(2):160-167. Epub 2011 Dec 19. <https://doi.org/10.1002/bjs.7809>
 151. Aziz O, Ashrafiyan H, Jones C, Harling L, Kumar S, Garas G, et al. Laparoscopic ultrasonography versus intra-operative cholangiogram for the detection of common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Int J Surg.* 2014;12:712.
 152. 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. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003327.pub4>
 153. Wang B, Guo Z, Liu Z, Wang Y, Si Y, Zhu Y, Jin M. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones: system review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2013;27(7):2454-2465. Epub 2013 Jan 26. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2757-7>
 154. Winblad A, Gullstrand P, Svanvik J, Sandström P. Systematic review of cholecystostomy as a treatment option in acute cholecystitis. *HPB (Oxford).* 2009;11(3):183-193. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00052.x>
 155. Kamalapurkar D, Pang TC, Siriwardhane M, Hollands M, Johnston E, Pleass H et al. Index cholecystectomy in grade II and III acute calculous cholecystitis is feasible and safe. *ANZ J Surg.* 2015. <https://doi.org/10.1111/ans.12986>
 156. Lee SI, Na BG, Yoo YS, Mun SP, Choi NK. Clinical outcome for laparoscopic cholecystectomy in extremely elderly patients. *Ann Surg Treat Res.* 2015;88(3):145-151.
 157. Fukami Y, Kurumiya Y, Mizuno K, Sekoguchi E, Kobayashi S. Cholecystectomy in octogenarians: be careful. *Updates Surg.* 2014;66(4):265-268.
 158. Peitzman AB, Watson GA, Marsh JW. Acute cholecystitis: When to operate and howto do it safely. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(1):1-12.
 159. Campanile FC, Pisano M, Coccolini F, Catena F, Agresta F, Ansaloni L. Acute cholecystitis: WSES position statement. *World J Emerg Surg.* 2014;9(1):58. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-9-58>
 160. Tsuyuguchi T, Itoi T, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Kim MH et al. TG13 indications and techniques for gallbladder drainage in acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):81-88.
 161. Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Sugawara T et al. Percutaneous cholecystostomy versus gallbladder aspiration for acute cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(1):193-196.
 162. Kortram K, van Ramshorst B, Bollen TL, Besselink MG, Gouma DJ, Karsten T et al. Acute cholecystitis in high risk surgical patients: percutaneous cholecystostomy versus laparoscopic cholecystectomy (CHOCOLATE trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012;13:7.
 163. Akyürek N, Salman B, Yüksel O, Tezcaner T, Irkörüçü O, Yücel C et al. Management of acute calculous cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy followed by early laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2005;15(6):315-320.
 164. Melloul E, Denys A, Demartines N, Calmes JM, Schäfer M. Percutaneous drainage versus emergency cholecystectomy for the treatment of acute cholecystitis in critically ill patients: does it matter?. *World J Surg.* 2011;35(4):826-833.
 165. Rodríguez-Sanjuán JC, Arruabarrena A, Sánchez-Moreno L, González-Sánchez F, Herrera LA, Gómez-Fleitas M. Acute cholecystitis in high surgical risk patients: percutaneous cholecystostomy or emergency cholecystectomy? *Am J Surg.* 2012;204(1):54-59.
 166. Gurusamy KS, Rossi M, Davidson BR. Percutaneous cholecystostomy for high-risk surgical patients with acute calculous cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD007088.
 167. Barak O, Elazary R, Appelbaum L, Rivkind A, Almogy G. Conservative treatment for acute cholecystitis: clinical and radiographic predictors of failure. *Isr Med Assoc J.* 2009;11(12):739-743.