

**Аминов И.Х.**

*Городская клиническая больница № 3 им. М.А. Подгорбунского,  
г. Кемерово*

## **МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕАКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА ПОСЛЕ ЭНДСКОПИЧЕСКОЙ РЕТРОГРАДНОЙ ХОЛАНГИОПАНКРЕАТОГРАФИИ**

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) является инвазивной процедурой, которая проводится для диагностики и лечения заболеваний желчевыводящих путей и поджелудочной железы. В ряде случаев это рентгенэндоскопическое вмешательство сопровождается различными осложнениями. Наиболее часто отмечено воз-

никновение ЭРХПГ-индуцированного панкреатита, частота развития которого, по данным разных авторов, колеблется от 1,3 % до 39 %, при этом эффективные меры его профилактики не разработаны до настоящего времени. В статье приводится обзор исследований по медикаментозной профилактике ЭРХПГ-индуцированного панкреатита.

**Ключевые слова:** острый панкреатит; эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография; медикаментозная профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита.

**Aminov I.H.**

*Municipal Healthcare Institution City clinical hospital N 3, Kemerovo*

#### **DRUG PREVENTION OF REACTIVE PANCREATITIS AFTER ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY**

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is an invasive procedure that is performed for diagnosis and treatment of biliary and pancreatic diseases. In some cases this type of clinical examination is associated with various complications. Acute pancreatitis with progression frequency from 1,3 % to 39 % is one of the most frequently detected complications induced by ERCP, but efficient methods of its prevention are still not worked out. This article provides an overview of research on drug prevention of ERCP-induced pancreatitis.

**Key words:** acute pancreatitis; endoscopic retrograde cholangiopancreatography; drug prevention of ERCP-induced pancreatitis.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) — один из наиболее информативных и часто востребованных методов для выявления и лечения патологии билиарного тракта. Целью эндоскопической операции на большом дуоденальном сосочке (БДС) является рассечение большого дуоденального сосочка и терминального отдела общего желчного протока для создания широкого холедоходуоденального соустья [4]. Диагностическая ценность ЭРХПГ в определении органической патологии желчных протоков составляет 79-98 % [2, 5]. Эндоскопические методы лечения камней желчных протоков, включающие как традиционные (эндоскопическая папиллосфинктеротомия и удаление камней при помощи корзинки Dormia или баллонного катетера), так и методы эндоскопической литотрипсии, высокоэффективны и позволяют окончательно ликвидировать холедохолитиаз в 96,9 % случаев [3, 5].

Существенным недостатком метода являются побочные эффекты и различные осложнения (острый панкреатит, кровотечения, ретродуоденальная перфорация, холангит, острый холецистит и др.) [2, 3, 19].

Среди всех возможных осложнений ЭРХПГ наиболее часто отмечено возникновение острого панкреатита, частота развития которого может достигать 39 % и более, а эффективные меры его профилактики не разработаны и до настоящего времени [1, 5, 19, 25]. Подобная вариабельность объясняется разностью определения параметров острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита, используемых исследователями. Однако в наиболее крупных проспективных исследованиях отмечено развитие панкреатита в 1-9 % случаев [6, 14, 19, 25].

Высокая частота развития острого панкреатита после ЭРХПГ, а также отсутствие эффективных ме-

тодов профилактики его развития, определяет высокую актуальность изучения факторов риска и разработки новых подходов, повышающих безопасность и эффективность методов эндоскопического лечения доброкачественных заболеваний билиарного тракта.

Определение понятия острого панкреатита, развивающегося после проведения ЭРХПГ, до сих пор остаётся дискуссионным из-за различия используемых параметров и критериев. Длительность болевого синдрома (характерного для острого панкреатита), а также амплитуда и длительность повышения уровня амилазы сыворотки крови, являются ключевыми моментами в определении и градации степени реакции поджелудочной железы в ответ на проводимое исследование [25].

В 1991 г. экспертами США (P.V. Cotton, G. Lehman, J.A. Vennes et al.) был предложен вариант консенсусного заключения в отношении определения характера и тяжести осложнений, связанных с ЭРХПГ [18]. В частности, ЭРХПГ-индуцированный панкреатит по тяжести течения разделён на лёгкий — клинические проявления острого панкреатита, повышение уровня амилазы сыворотки крови более чем в 3 раза по сравнению с нормой в течение свыше 24 ч после процедуры, требующее наблюдения до 2-3 дней; средней тяжести — панкреатит, требующий госпитализации на срок до 4-10 дней; тяжёлый — проявляющийся в необходимости госпитализации более 10 дней, развитием панкреонекроза или необходимостью оперативного вмешательства.

Следует отметить, что стандартизированных временных промежутков исследования крови с целью изучения уровня ферментов поджелудочной железы после ЭРХПГ в настоящее время не существует [35]. Болевой абдоминальный синдром, развивающийся после проведения ЭРХПГ, не всегда связан с развитием острого панкреатита. Bretthauer M. и соавт. объясняют это инсuffляцией воздуха во время процедуры; в то же время продемонстрировано уменьшение болей в животе при использовании диоксида углерода (вместо воздуха) в ходе вмешательства [10].

Асимптоматическая гиперамилаземия регистрируется у 25-75 % пациентов, перенесших ЭРХПГ, и это не расценивается клинически значимым признаком

#### **Корреспонденцию адресовать:**

АМИНОВ Ильяс Хукмуллоевич,  
650000, г. Кемерово, ул. Н. Островского, 22,  
МБУЗ ГКБ № 3 им. М.А. Подгорбунского.  
Тел.: 8 (3842) 46-51-50; +7-951-173-62-74.  
E-mail: iliasaminov@list.ru

[14]. При отсутствии клиники острого панкреатита, максимальный уровень повышения амилазы сыворотки крови регистрируется через 1,5-4 часа после исследования с последующей нормализацией в течение 24-48 часов [27]. На основании изучения уровня амилазы сыворотки крови Thomas P.R. и Sengupta S. в 2001 году предложили алгоритм по наблюдению за больными после проведения вмешательства: если через 4 часа после проведения ЭРХПГ амилаземия превышала верхнюю границу нормы в 1,5 раза и менее, то больного можно выписать на амбулаторное наблюдение; при показателе, превышающем норматив в 3 раза и более, пациента необходимо направить в стационар. В случае, если амилаземия находится в пределах от 1,5 до 3 норм, тактику целесообразно определять индивидуально, основываясь на клинических данных, наличии факторов риска [49]. Также представляет интерес работа Kei Ito и соавт. (2007), исследовавших частоту развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита в зависимости от уровня амилазы сыворотки крови, определяемого через 3 часа после проведения вмешательства: острый панкреатит статистически достоверно развивался в 1 %, 5 %, 20 %, 31 % и 39 % случаев при амилаземии, превышающий верхний уровень нормы в 1-2, 2-3, 3-5, 5-10 раз и более, соответственно [40].

Единой патогенетической концепции ЭРХПГ-индуцированного панкреатита нет [25]. Предложены несколько механизмов его развития, в том числе гидростатический, химический/аллергический, ферментативный, инфекционный, термический, механический [45]. Вне зависимости от провоцирующего фактора, начальное повреждение поджелудочной железы ведёт, в конечном счёте, к преждевременной активизации протеолитических ферментов и её самоперевариванию с последующей клинической манифестацией острого панкреатита. Развитие острого панкреатита после проведения ЭРХПГ и эндоскопического вмешательства на БДС может быть связано с повышением давления в протоковой системе поджелудочной железы при холангиопанкреатографии или вследствие затруднённого оттока секрета (сока поджелудочной железы) из-за отёка или травмы устья протока после рассечения сосочка [5]. В соответствии с этим, проводимые профилактические мероприятия сфокусированы на одном или нескольких механизмах. Они включают в себя предупреждение нарушения оттока из панкреатического протока, прерывание воспаления, уменьшение спазма сфинктера Одди и ограничение панкреатической секреции [29].

В течение последних 2-х десятилетий целью множества научных исследований являлось определение возможных факторов риска развития острого панкреатита у пациентов, перенесших ЭРХПГ. На основании данных, полученных А. Andriulli, Е. Masci, Р. А. Testoni, С.Л. Cheng [22, 41-43] выделены факторы, связанные с особенностями больного (ра-

tient-related factors), и факторы, связанные с проводимой процедурой (procedure-related factors) [45]. К первой группе относятся: женский пол, подозрение на дисфункцию сфинктера Одди, ЭРХПГ-индуцированный панкреатит в анамнезе, отсутствие хронического панкреатита, молодой возраст (менее 60 лет), нормальный уровень билирубина (на период выполнения ЭРХПГ). Во вторую группу выделены: наличие затруднений при канюляции БДС, папиллосфинктеротомия с предварительным рассечением устья БДС (precut sphincterotomy), введение контраста в панкреатический проток, баллонная дилатация неизменённого сфинктера Одди, рассечение сфинктера устья вирсунгова протока, рассечение малого дуоденального сосочка.

Такой фактор, как опыт эндоскописта, является дискуссионным. Ряд авторов выделяют данный фактор как существенный и утверждают, что наилучшие результаты получают эндоскописты, выполняющие более 50 исследований в год [11, 42], в то время как другие исследователи не могут подтвердить, что объём выполняемых вмешательств в условиях одного медицинского центра и опыт эндоскописта следует учитывать как фактор риска развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита [13, 43].

Медикаментозная профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита широко изучается с начала введения в практику данного вида исследования. Используемые препараты можно разделить на следующие группы:

#### 1. Препараты, влияющие на сократимость сфинктера Одди

а) **Нифедипин** — антагонист кальциевых каналов; уменьшает базальное давление в сфинктере Одди, а также уменьшает амплитуду, укорачивает длительность и уменьшает частоту сокращений сфинктера у здоровых добровольцев. В 2-х рандомизированных исследованиях, включивших в себя 321 пациента, Нифедипин был неэффективен [32, 44].

б) **Нитроглицерин** (Глицерил тринитрат), назначаемый сублингвально или в виде кожных пластырей, уменьшает базальное давление сфинктера Одди и его сократительную способность у здоровых добровольцев [47]. Метаанализ 9 проспективных рандомизированных контролируемых исследований (2174 пациента), проведенный Bin Chen и соавт в 2010 году, показал статистически значимую эффективность применения Глицерил Тринитрата для профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита, особенно при сублингвальном применении, в отличие от кожного пластыря [12]. В руководстве «Профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита» (2010) Европейской Ассоциации Gastroинтестинальной Эндоскопии (ESGE) отмечено уменьшение частоты панкреатита после ЭРХПГ при использовании Нитроглицерина

#### Сведения об авторах:

АМИНОВ Ильяс Хукмуллоевич, врач-хирург, хирургическое отделение № 2, МБУЗ ГКБ № 3 им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: iliasaminov@list.ru

- (кроме кожного пластыря), но при этом рутинное его использование для профилактики не рекомендовано [19].
- в) **Лидокаин**. Применение Лидокаина в виде спрея локально на область БДС, по данным J.J. Schwartz (2004), не показало эффективности в группе пациентов со средним риском развития острого панкреатита [48].
- г) **Ботулотоксин**. Имеется единственное сообщение о применении ботулотоксина с целью профилактики развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита (A. Gorelick, 2004), в котором не продемонстрировано положительного эффекта препарата [9].
- 2. Антибиотики**  
Антибиотики постулируются исследователями как препараты для профилактики панкреатита с позиции уменьшения вторичного инфицирования. В частности, Ratu S. в рандомизированном исследовании 321 пациента, при сравнении применения Цефтазидима и плацебо, отмечено значительное снижение частоты ЭРХПГ-индуцированного панкреатита в группе больных, получавших антибиотик [36]. В другом рандомизированном исследовании не показано значимых различий в частоте развития острого панкреатита между пациентами, принимавшими Цефотаксим и плацебо-группой (4 % против 6 %) [38].
- 3. Противовоспалительные средства**
- а) **Кортикостероиды** в различных формах (Метилпреднизолон, Преднизолон, Гидрокортизон) широко исследованы как препараты, способствующие уменьшению частоты ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. Использовалась способность кортикостероидов уменьшать синтез фосфолипазы А<sub>2</sub>, подавлять клеточный и гуморальный воспалительный ответ. Один из последних метаанализов (7 контролируемых рандомизированных исследований, 2632 пациента) проведен М. Zheng в 2008 году. Исследовались Преднизолон (per os), Метилпреднизолон (в/венно болюсно) и Гидрокортизон (в/венно капельно). Статистически значимого уменьшения частоты ЭРХПГ-индуцированного панкреатита не выявлено, в связи с чем рутинное применение кортикостероидов в качестве препарата для профилактики острого панкреатита не рекомендовано [28].
- б) **Аллопуринол**. Предполагалось, что Аллопуринол, ингибируя ксантиноксидазу, может предотвращать развитие ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. Однако, исследования проведенные Р. Mosler в 2005 году, включившие в себя более 1000 пациентов, принимавших Аллопуринол в различных дозировках и схемах назначений, не выявили различия в частоте развития острого панкреатита в группах больных, принимавших Аллопуринол (62 из 579, 10,7 %), и плацебо-группах (71 из 565, 12,6 %) [33].
- в) **N-acetylcysteine** является поглотителем свободных радикалов и в исследовании G. Yagci и соавт. в 2004 году продемонстрировано уменьшение частоты и тяжести острого панкреатита на его экспериментальной модели [8]. Но ни P. Katsinelos, ни J. Milewski с соавт., проведя рандомизированные контролируемые исследования 249 и 106 пациентов, перенесших ЭРХПГ, не выявили статистической разницы между группами (N-acetylcysteine и плацебо) в частоте ЭРХПГ-индуцированного панкреатита, тяжести его течения или длительности госпитализации больных после развития панкреатита [24, 30].
- г) **Тромбоцит-активирующий фактор**. Результаты многоцентрового, проспективного, рандомизированного исследования, выполненного S. Sherman в 2000 году, не показали какого-либо снижения частоты развития острого панкреатита [20].
- д) **Интерлейкин 10**. В исследовании, включавшем 144 пациента, получено сокращение частоты панкреатита после ЭРХПГ при приёме «Интерлейкина-10» в дозе 20 мкг/кг по сравнению с более низкой дозой (4 мкг/кг) и плацебо. Однако частота панкреатита в группе плацебо была более высокой (24 %) по сравнению с другими [23]. В исследовании Dumot J.A. (2001), включавшем большее число наблюдений (200 человек), не получено какой-либо разницы при использовании «Интерлейкина-10» в дозе 8 мкг/кг за 15 минут до исследования (9 % против 11 %, p = 0,7) [6].
- е) **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)**. Главным и общим элементом механизма действия НПВП является угнетение синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты путём ингибирования фермента циклооксигеназы, что способствует угнетению воспалительной реакции. Противовоспалительное действие НПВП может быть связано с торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом, уменьшением образования АТФ (снижается энергообеспечение воспалительной реакции), торможением агрегации нейтрофилов. Мета-анализ 6 рандомизированных контролируемых исследований, выполненный Dai H.F. в 2009 году и включивший 1300 пациентов (применялся Диклофенак, Индометацин или плацебо), выявил значимое снижение частоты развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита – 8,9 % против 16,8 %, p < 0,0001 [16]. Назначение 100 мг Диклофенака или Индометацина ректально непосредственно до или после ЭРХПГ рекомендовано Европейской Ассоциацией Гастроинтестинальной Эндоскопии (ESGE) в руководстве «Профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита» (2010) [19].
- ж) **Ингибиторы протеаз**. Патогенетической основой использования ингибиторов протеаз является их свойство предупреждения внутриацинарной активизации трипсиногена в трипсин и, следова-

**Information about authors:**

AMINOV Ilyas Hukmullovich, surgeon, Surgery Unit N 2, City Clinical Hospital N 3, Kemerovo, Russia. E-mail: iliasaminov@list.ru

тельно, развития воспаления в поджелудочной железе. В эту группу входят Габексат, Улинастатин и Нафамостат мезилат. В проспективном, мультицентровом, контролируемом исследовании Andriulli A. et al. (2002), включившем в себя 418 пациентов, достигнуто уменьшение частоты реактивного панкреатита в 4 раза по сравнению с плацебо-группой (2 % и 8 %) [34]. В 2004 году тем же автором [39] проведен сравнительный анализ применения Соматостатина, Габексата и плацебо с целью профилактики панкреатита. При этом значимой разницы в частоте развития острого панкреатита, транзиторной гиперамилаземии или абдоминальной боли не выявлено. Последний метаанализ, проведенный в 2007 году и включивший в себя 4 проспективных рандомизированных контролируемых исследования, показал отсутствие возможности профилактики развития острого панкреатита после ЭРХПГ; рутинное назначение Габексата с профилактической целью в настоящее время не может быть рекомендовано [21]. Одним из основных недостатков Габексата является короткий период его полураспада (55 секунд), требующий постоянной инфузии в течение нескольких часов до и после процедуры для получения требуемого результата [46]. В связи с этим, у пациентов низкого риска развития острого панкреатита после ЭРХПГ стоимость затрат на его профилактику превышает все возможные выгоды. В отличие от Габексата, Улинастатин имеет период полураспада 35 минут и может применяться в виде болюсного введения. Tsujino T. et al. в рандомизированном проспективном исследовании, включившем в себя 406 пациентов, выявили значимое снижение частоты панкреатита после ЭРХПГ в сравнении с плацебо – 2,9 % против 7,4 %,  $p = 0,041$  [50]. В то же время, Yoo J.W. et al., исследовавшие 227 пациентов высокого риска развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита, не выявили статистически значимого уменьшения частоты развития панкреатита – 5,6 % против 6,7 %,  $p = 0,715$  [37]. Последние исследования Нафамостата показали его эффективность в профилактике панкреатита после ЭРХПГ; Choi C.W. et al. продемонстрировали снижение частоты ЭРХПГ-индуцированного панкреатита до 3,3 %, по сравнению с плацебо-группой – 7,4 % ( $p = 0,018$ ) [31]. В то же время, Kwon Y.H. et al. не выявили статистически значимой разницы на фоне приёма Габексата, Нафамостата или плацебо [15]. Ни один из ингибиторов протеаз не рекомендован для профилактики ESGE в руководстве «Профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита» [19].

з) **Гепарин**. На моделях острого панкреатита было показано, что низкомолекулярный гепарин оказывает противовоспалительное действие. Но метаанализ 4 клинических исследований, проведенный Li S. et al. в 2012 году и включивший в себя 1438 пациентов, не продемонстрировал статистически значимого эффекта от применения Гепарина [26].

#### 4. Антисекреторные препараты

а) **Соматостатин (Октреотид)**. Соматостатин и его синтетический аналог Октреотид являются наиболее изученными и широко применяемыми средствами, используемыми для профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. Соматостатин и Октреотид угнетают экзокринную функцию поджелудочной железы, непосредственно уменьшая секрецию пищеварительных энзимов, а также опосредованно, за счёт уменьшения продукции секретина и холецистокинина [25]. Октреотид уменьшает протеолиз, внутривенное давление. Также Октреотид имеет преимущество более простого введения (подкожная инъекция), в то время как Соматостатин требует постоянной внутривенной инфузии. С другой стороны, Октреотид может увеличивать базальное давление и частоту сокращений сфинктера Одди, что является причиной, по которой, как показали недавние проведенные исследования, задерживается проведение ЭРХПГ [1]. Опубликованы результаты 15 рандомизированных контролируемых исследований и 2 метаанализов. Полученные результаты разноречивы. Статистически значимое уменьшение частоты ЭРХПГ-индуцированного панкреатита отмечено только в 3-х рандомизированных исследованиях, результаты опубликованных метаанализов (выполненных одним и тем же автором) противоречивы [25]. Применение Соматостатина исследовалось в различных дозировках, способах введения (болюсное, в виде инфузии или сочетание данных методов) и времени введения препарата (до или после исследования). Rudin D. et al., исследовав в 2007 году результаты применения Соматостатина (вводимый болюсно или инфузионно в течение 12 часов) у 3130 пациентов, выявили снижение частоты развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита и гиперамилаземии [46]. В то же время, Chan H.H. et al., изучив в 2008 году результаты применения Соматостатина (болюс + инфузия в течение 12 часов, или болюсно), не выявили статистически значимой разницы развития панкреатита после ЭРХПГ (2,5 % в группе болюсного применения препарата, 6,8 % в группе болюс + инфузия и 4,1 % в контрольной группе) [17]. В значительной части исследований, посвящённых исследованию Октреотида, не отмечено значительного уменьшения частоты острого панкреатита по сравнению с плацебо. Более того, в некоторых исследованиях отмечена более высокая частота ЭРХПГ-индуцированного панкреатита [25]. Наиболее вероятной причиной такого эффекта указывается свойство Октреотида вызывать повышение тонуса БДС и, как следствие, ухудшение оттока панкреатического сока и затруднение канюляции БДС при ЭРХПГ. Применение Октреотида и Соматостатина для профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита не рекомендовано Европейской Ассоциацией Gastroинтестинальной Эндоскопии, но отмечено, что последующие исследования Октреотида должны

определить его эффективность при дозировке 0,5 мг и выше [19].

Применение глюкокортикоидов, препаратов уменьшающих давление в сфинктере Одди (ботулотоксин, Эпинефрин, Лидокаин, Нифедипин), помимо Нитроглицерина, антиоксидантов, Гепарина, Интерлейкина 10, Пентоксифиллина, тромбоцит-активирующего фактора не рекомендовано для профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита (ESGE) [19].

Таким образом, приведенный обзор литературы показывает, что вопросы медикаментозной профилактики острого панкреатита после оперативной эндоскопии БДС до конца не решены и требуют дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Ильченко, А.А. Билиарный панкреатит /А.А. Ильченко //Рус. мед. журн. – 2012. – Т. 20, № 15. – С. 803-807.
2. Ильченко, А.А. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография: возможна ли эффективная профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита? /А.А. Ильченко //Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2008. – № 3. – С. 62-71.
3. Нерешенные вопросы лечения холедохолитиаза /С.Г. Шаповальянц, Т.Б. Ардасенов, А.Г. Паньков и др. //Вестн. хирургии имени И.И. Грекова. – 2011. – № 6. – С. 98-102.
4. Панцирев, Ю.М. Оперативная эндоскопия желудочно-кишечного тракта /Ю.М. Панцирев, Ю.И. Галлингер. – М., 1984. – 192 с.
5. Руководство по хирургии желчных путей /под ред. Э.И. Гальперина, П.С. Ветшева. – М., 2006. – 568 с.
6. A randomized, double blind study of interleukin 10 for the prevention of ERCP-induced pancreatitis /J.A. Dumot, D.L. Conwell, G.J. Zuccaro et al. //Am. J. Gastroenterol. – 2001. – V. 96, N 7. – P. 2098-2102.
7. Badalov, N. The prevention, recognition and treatment of post-ERCP pancreatitis /N. Badalov, S. Tenner, J. Baillie //JOP. – 2009. – V. 10, N 2. – P. 88-97.
8. Beneficial effects of N-acetylcysteine on sodium taurocholate-induced pancreatitis in rats /G. Yagci, H. Gul, A. Simsek et al. //J. Gastroenterol. – 2004. – V. 39, N 3. – P. 268-276.
9. Botulinum toxin injection after biliary sphincterotomy /A. Gorelick, J. Barnett, W. Chey et al. //Endoscopy. – 2004. – V. 36, N 2. – P. 170-173.
10. Carbon dioxide insufflation for more comfortable endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled, double-blind trial /M. Bretthauer, B. Seip, S. Aasen et al. //Endoscopy. – 2007. – V. 39, N 1. – P. 58-64.
11. Case volume and outcome of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a nationwide Austrian benchmarking project /C. Kapral, C. Dulfer, F. Wewalka et al. //Endoscopy. – 2008. – V. 40, N 8. – P. 625-630.
12. Chen, B. A meta-analysis for the effect of prophylactic GTN on the incidence of post-ERCP pancreatitis and on the successful rate of cannulation of bile ducts /B. Chen, T. Fan, C.-H. Wang //BMC Gastroenterology. – 2010. – V. 10. – P. 85.
13. Colton, J.B. Quality indicators, including complications, of ERCP in a community setting: a prospective study /J.B. Colton, C.C. Curran //Gastrointest. Endosc. – 2009. – V. 70, N 3. – P. 457-467.
14. Complications of ERCP. ASGE Standards of Practice Committee /M.A. Anderson, L. Fisher, R. Jain et al. //Gastrointest. Endosc. – 2012. – V. 75, N 3. – P. 467-473.
15. Could nafamostat or gabexate prevent the post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? /Y.H. Kwon, J.Y. Kim, S.J. Lee et al. //Korean J. Gastroenterol. – 2012. – V. 59, N 3. – P. 232-238.
16. Dai, H.F. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis /H.F. Dai, X.W. Wang, K. Zhao //Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2009. – V. 8, N 1. – P. 11-16.
17. Effects of somatostatin in the prevention of pancreatic complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography /H.H. Chan, K.H. Lai, C.K. Lin et al. //J. Chinese Med. Assoc. – 2008. – V. 71, N 12. – P. 605-609.
18. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus /P.B. Cotton, G. Lehman, J.A. Vennes et al. //Gastrointest. Endosc. – 1991. – V. 37, N 3. – P. 383-391.
19. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis /J.M. Dumonceau, A. Andriulli, J. Deviere et al. //Endoscopy. – 2010. – V. 42, N 6. – P. 503-515.
20. Evaluation of recombinant human platelet activating factor acetylhydrolase (RPAF-AH) for reducing the incidence and severity of post-ERCP acute pancreatitis [abstract] /S. Sherman, G. Lehman, J.E. Geenen et al. //Gastrointest. Endosc. – 2000. – V. 51. – AB67.
21. Gabexate in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: a metaanalysis of randomized controlled trials /M. Zheng, Y. Chen, X. Yang et al. //BMC Gastroenterol. – 2007. – V. 7. – P. 6.
22. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies /A. Andriulli, S. Loperfido, G. Napolitano et al. //Am. J. Gastroenterol. – 2007. – V. 102, N 8. – P. 1781-1788.
23. Interleukin 10 reduces the incidence of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography /J. Deviere, O. Le Moine, J.L. Van Laethem et al. //Gastroenterology. – 2001. – V. 120, N 2. – P. 498-505.
24. Intravenous N-acetylcysteine does not prevent post-ERCP pancreatitis /P. Katsinelos, J. Kountouras, G. Paroutoglou et al. //Gastrointest. Endosc. – 2005. – V. 62, N 1. – P. 105-111.
25. Lazaraki, G. Prevention of post ERCP pancreatitis: an overview /Lazaraki G. //Ann. Gastroenterol. – 2008. – V. 21, N 1. – P. 27-38.
26. Low-dose heparin in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis /S. Li, G. Cao, X. Chen, T. Wu //Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – V. 24, N 5. – P. 477-481.
27. Matull, W. R. Biochemical markers of acute pancreatitis /W.R. Matull, S.P. Pereira, J.W. O'Donohue //J. Clin. Path. – 2006. – V. 59, N4. – P. 340-344.
28. Meta-analysis of prophylactic corticosteroid use in post-ERCP pancreatitis /M. Zheng, J. Bai, B. Yuan et al. //BMC Gastroenterol. – 2008. – V. 8. – P. 6.
29. Minimizing complications in pancreaticobiliary endoscopy /O. Barkay, M. Khashab, M. Al-Haddad, E. L. Fogel //Curr. Gastroenterol. Rep. – 2009. – V. 11, N 2 – P. 134-141.

30. N-acetylcysteine does not prevent postendoscopic retrograde cholangiopancreatography hyperamylasemia and acute pancreatitis /J. Milewski, G. Rydzewska, M. Degowska et al. //World J. Gastroenterol. – 2006. – V. 12, N 23. – P. 3751-3755.
31. Nafamostat mesylate in the prevention of post-ERCP pancreatitis and risk factors for post-ERCP pancreatitis /C. W. Choi, D. H. Kang, G. H. Kim et al. //Gastrointest. Endosc. – 2009. – V. 69, N 4. – P. 11-18.
32. Nifedipine for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective, double-blind randomized study /F. Prat, J. Amaris, B. Ducot et al. //Gastrointest. Endosc. – 2002. – V. 56, N 2. – P. 202-208.
33. Oral allopurinol does not prevent the frequency or the severity of post-ERCP pancreatitis /P. Mosler, S. Sherman, J. Marks et al. //Gastrointest. Endosc. – 2005. – V. 62, N 2. – P. 245-250.
34. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis /A. Andriulli, G. Leandro, G. Niro et al. //Gastrointest. Endosc. – 2000. – V. 51, N 1. – P. 1-7.
35. Post-ERCP pancreatitis /S. Arata, T. Takada, K. Hirata et al. //J. Hepatobil. Pancreat. Sci. – 2010. – V. 17, N 1. – P. 70-78.
36. Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine antibiotics /S. Raty, J. Sand, M. Pulkkinen et al. //J. Gastrointest. Surg. – 2001. – V. 5, N 4. – P. 339-345.
37. Preventive effects of ulinastatin on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: a prospective, randomized, placebo-controlled trial /J.W. Yoo, J.K. Ryu, S.H. Lee et al. //Pancreas. – 2008. – V. 37, N 4. – P. 366-370.
38. Prophylactic antibiotic treatment in therapeutic or complicated diagnostic ERCP: results of a randomized controlled clinical study /C. Niederau, U. Pohlmann, H. Lubke, L. Thomas //Gastrointest. Endosc. – 1994. – V. 40, N 5. – P. 533-537.
39. Prophylaxis of ERCP-related pancreatitis: a randomized, controlled trial of somatostatin and gabexate mesylate /A. Andriulli, L. Solmi, S. Loperfido et al. //Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – V. 2, N 8. – P. 713-718.
40. Relationship between post-ERCP pancreatitis and the change of serum amylase level after the procedure /K. Ito, N. Fujita, Y. Noda et al. //World J. Gastroenterol. – 2007. – V. 13, N 28. – P. 3855-3860.
41. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis /E. Masci, A. Mariani, S. Curioni, P. A. Testoni //Endoscopy. – 2003. – V. 35, N 10. – P. 830-834.
42. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study /C.L. Cheng, S. Sherman, J.L. Watkins et al. //Am. J. Gastroenterol. – 2006. – V. 101, N 1. – P. 139-147.
43. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high- and low-volume centers and among expert and non-expert operators: a prospective multicenter study /P.A. Testoni, A. Giussani, C. Vailati et al. //Am. J. Gastroenterol. – 2010. – V. 105, N 8. – P. 1753-1761.
44. Sand, J. Prospective randomized trial of the effect of nifedipine on pancreatic irritation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography /J. Sand, I. Nordback //Digestion. – 1993. – V. 54, N 2. – P. 105-111.
45. Saritas, U Prevention of post-ERCP pancreatitis /U. Saritas, Y. Ustundag, T.H. Baron //Turk. J. Gastroenterol. – 2011. – V. 22, N 5. – P. 449-463.
46. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials /D. Rudin, A. Kiss, R. V. Wetz, V. M. Sottile //J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – V. 22, N 7. – P. 977-983.
47. Sudhindran, S. Prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced pancreatitis /S. Sudhindran, E. Bromwich, P. R. Edwards //Br. J. Surg. – 2001. – V. 88, N 9. – P. 1178-1182.
48. The effect of lidocaine sprayed on the major duodenal papilla on the frequency of post-ERCP pancreatitis /J.J. Schwartz, R.J. Lew, N.A. Ahmad et al. //Gastrointest. Endosc. – 2004. – V. 59, N 2. – P. 179-184.
49. Thomas, P.R. Prediction of pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography by the 4-h post procedure amylase level /P.R. Thomas, S. Sengupta //J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – V. 16, N 8. – P. 923-926.
50. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled trial /T. Tsujino, Y. Komatsu, H. Isayama et al. //Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – V. 3, N 4. – P. 376-383.

