

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕТРОГРАДНАЯ ХОЛАНГИОПАНКРЕАТИКОГРАФИЯ: ВОЗМОЖНА ЛИ ЭФФЕКТИВНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЭРХПГ-ИНДУЦИРОВАННОГО ПАНКРЕАТИТА?

Ильченко А. А.

ЦНИИ гастроэнтерологии, г. Москва

ВВЕДЕНИЕ

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография (ЭРХПГ), за исключением отдельных стран, считается «золотым стандартом» в диагностике патологии билиарного тракта [4]. Неоспоримым преимуществом ЭРХПГ перед другими методами является тот факт, что она кроме диагностических возможностей позволяет выполнять и различные лечебные манипуляции (баллонную дилатацию сфинктера Одди с или без сфинктеротомии, контактное растворение, литотрипсию, экстракцию желчных камней из протоков, стентирование, назобилиарное дренирование и т. д.) [6]. Возможность выполнения эндоскопических операций при билиарной патологии с помощью ЭРХПГ делает ее методом выбора у пациентов с высоким операционным риском.

Диагностическая ценность ЭРХПГ в выявлении билиарной патологии составляет 79–98 % случаев, и возможности её за почти 40-летнюю историю достаточно хорошо изучены*.

ЭРХПГ дает возможность выявить аномалии и пороки развития билиарного тракта, анатомические особенности соустья общего желчного и главного панкреатического протоков, злокачественные опухоли билиарного тракта и поджелудочной железы, конкременты, уточнить их количество и локализацию, а также диагностировать другую патологию.

Основные показания для проведения ЭРХПГ: эпизоды желтухи и панкреатита, холангит и механическая желтуха в момент обследования, повышение активности печеночных ферментов, расширение холедоха при УЗИ более 6 мм.

Наиболее часто ЭРХПГ применяется с целью исключения холедохолитиаза. Однако диагностические возможности метода в выявлении мелких конкрементов в общем желчном протоке ограничены. Это обусловлено тем, что мигрировавшие из желчного пузыря мелкие конкременты, как правило холестериновые, более «мягкие», поэтому плотность контраста перекрывает плотность кон-

кремента, что приводит к ложноотрицательным результатам.

По данным J. L. Legoux и соавт., частота ложноотрицательных результатов ЭРХПГ при конкрементах ≤ 3 мм составляет 15 % [44]. В связи с этим для исключения холедохолитиаза во время операции применяются интраоперационная холангиография, интраоперационная ультрасонография и реже другие методы, например интраоперационная манометрия [40]. На этом основании некоторые авторы не считают ЭРХПГ «золотым стандартом» в диагностике холедохолитиаза. Необходимо также отметить, что ЭРХПГ не всегда выполнима из-за близости дивертикула, плоского или конусообразного дуоденального соска, у больных после резекции желудка по Бильрот-II, при локализации большого дуоденального соска в дивертикуле, а также при выраженном папиллостенозе. Частота удачных ЭРХПГ в настоящее время достигает 80–90 % [2].

Противопоказаниями к проведению ЭРХПГ являются непереносимость рентгеноконтрастного вещества, тяжелая сопутствующая патология со стороны других органов и систем пациента.

Отдавая должное ценности ЭРХПГ в диагностике билиарной патологии и возможности проведения лечебных манипуляций, хотелось бы отметить, что это исследование в ряде случаев сопровождается различными осложнениями. После ЭРХПГ могут развиваться: острый панкреатит, острый холецистит, гнойный холангит, нагноение кисты поджелудочной железы, кровотечение, травма холедоха, попадание контрастного вещества в ретродуоденальную клетчатку и др. S. Wojtum и соавт. [84], проанализировав 238 последовательно выполненных в одном медицинском центре ЭРХПГ, у 16 выявили различные осложнения (панкреатит — 2,5 %, кровотечения — 1,7 %, острый холангит — 1,3 %, перфорацию — 1,3 %).

По данным S. D. Johnston и соавт. [36], примерно у четверти больных во время ЭРХПГ отмечается ишемия миокарда, причем у половины из них в анамнезе не было нарушений сердечного ритма и ЭКГ была в норме. Ишемия миокарда часто отмечалась после одновременно проводимой сфинк-

* В СССР первая ЭРХПГ выполнена проф. Ю. В. Васильевым в Центральном НИИ гастроэнтерологии в 1971 г.

теротомии, продвижения корзины или баллона, замены стента. При этом в 10 % случаев снижение интервала ST во время исследования было значительным (≥ 2 мм). L. Fisher и соавт. из 130 последовательно проведенных ЭРХПГ у 100 пациентов и выполненных одним эндоскопистом (возраст пациентов 18–93 года) выявили у лиц старше 65 лет изменения на ЭКГ (ишемию, аритмию) в 24 %, а в 8 % — повреждение миокарда [29].

Инвазивность исследования и риск осложнений после процедуры заставляют предъявлять более жесткие требования к определению показаний к ЭРХПГ и шире применять альтернативные методы диагностики холедохолитиаза (в частности, эндоскопическую ультрасонографию и магнитно-резонансную холангиографию).

В резолюции X Международной конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ (8–10 октября 2003 г., Москва) по этому поводу сказано, что «...использование инвазивных инструментальных диагностических методов, в частности ЭРХПГ, должно быть максимально ограничено из-за опасности развития тяжелых осложнений. Применение метода оправдано в случаях, когда помимо диагностических планируется выполнение лечебных процедур, например стентирование панкреатических и желчных протоков» [11].

В то же время, по мнению авторов, изучавших большие серии данного исследования (от 1,5 до 3 тыс. больных), более чем в 2/3 случаев пациенты были подвергнуты риску ЭРХПГ неоправданно [1].

Среди различных осложнений, связанных с ЭРХПГ, наиболее часто встречается ЭРХПГ-индуцированный панкреатит, что и послужило причиной анализа этой проблемы на страницах журнала.

ЭРХПГ-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Частота панкреатита после ЭРХПГ колеблется в широких пределах и, по данным разных авторов, может достигать 30 % и более. У пациентов с низким риском развития панкреатита его частота составляет 4 %, с высоким риском — 40 % [20, 22, 31]. У большинства пациентов развивается умеренно выраженный панкреатит, однако у части он осложняется панкреонекрозом, полиорганной недостаточностью, а у 0,3–0,6 % является причиной смерти [32, 59].

Причины развития панкреатита после ЭРХПГ не совсем ясны [32]. Потенциальные факторы риска, способствующие развитию панкреатита после ЭРХПГ, можно разделить на три группы.

Первая группа — факторы, связанные с пациентом (пожилой возраст, женский пол, хронический панкреатит в анамнезе или ранее перенесенный ЭРХПГ-индуцированный панкреатит, узкий общий желчный проток, анатомические особенности панкреато-билиарного соустья, дисфункции сфинктера

Одди (панкреатический тип), диссинергизм в работе сфинктерного аппарата желчных путей и панкреатического протока, недостаточность поджелудочной железы, приём до или во время исследования мощных панкреотоксических средств).

Вторая группа — факторы, связанные с эндоскопистом (небольшое по объему и небольшое число исследований, выполняемых ежегодно эндоскопистом и в целом в медицинском учреждении, увеличивает частоту ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. В проспективном многоцентровом исследовании, включающем 1963 ЭРХПГ, было показано, что проведение в медицинском центре менее 40 сфинктеротомий ежегодно повышает частоту панкреатита [32], в то же время, если эндоскопист выполняет более двух ЭРХПГ в неделю, частота успешных катетеризаций увеличивается, а риск развития панкреатита уменьшается.

Третья группа — факторы, связанные с выполнением ЭРХПГ, включают время, потраченное на выполнение процедуры, предшествующую сфинктеротомии (панкреатическую или папиллосфинктеротомии), количество контрастного вещества, введенного в панкреатические протоки, ацинаризацию во время панкреатограммы, расположение назобилиарного дренажа и плохой дренаж контраста из протоковой системы.

Учёт этих факторов при выборе показаний к проведению ЭРХПГ является важным для профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. К сожалению, даже при правильно выбранных показаниях, выполнении исследования опытным эндоскопистом и в квалифицированном медицинском центре, оснащенном необходимым оборудованием для проведения ЭРХПГ, избежать различных осложнений, в том числе и развития панкреатита, удастся далеко не всегда.

Примерно у 70 % пациентов после исследования развивается гиперاميлаземия, однако клинические проявления панкреатита могут развиваться только у части из них [47]. Обсуждается несколько гипотетических механизмов развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита: гипертензия панкреатического сфинктера, местный отек в результате механической травмы при катетеризации сфинктера, электротравма при сфинктеротомии, гидростатического или осмотического повреждения ацинусов [30], вызванная контрастом активация панкреатических протеаз, приводящая к повреждению поджелудочной железы [57].

Профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита не разработана. В настоящее время отсутствуют какие-либо четкие рекомендации

или стандарты по профилактике панкреатита, связанного с проведением ЭРХПГ. В обзоре J. Lieb и P. V. Draganov, опубликованном в World Journal of Gastroenterology в 2007 г., представлен анализ эффективности различных препаратов и методик, используемых для профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита [47]. Все они были разделены авторами на несколько групп: миорелаксанты сфинктера, ингибиторы протеаз, разновидности контрастных веществ, антисекреторные, противовоспалительные, антиоксидантные средства, электрохирургические методики, типы размещения различных стентов.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ГОРМОНЫ

«Соматостатин» («Октреотид»). «Соматостатин» и его синтетический аналог «Октреотид» являются наиболее изученными и широко применяемыми средствами, используемыми для профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. «Соматостатин» угнетает экзокринную и эндокринную секрецию (инсулина и глюкагона) поджелудочной железы, а также секреторную активность других органов желудочно-кишечного тракта: на фоне действия «Соматостатина» снижается секреция гастрина, соляной кислоты, секретина, холецистокинина, бикарбоната, пищеварительных ферментов. В эксперименте было показано, что оба препарата оказывают цитопротективный и противовоспалительный эффекты [77, 78]. «Октреотид» уменьшает протеолиз, внутрипротоковое давление. Но он может увеличивать базальное давление и частоту сокращений сфинктера Одди, что является причиной, по которой, как показали недавно проведенные исследования, задерживается проведение ЭРХПГ [30]. Препараты ингибируют внешнесекреторную функцию поджелудочной железы как непосредственно, так и косвенно, блокируя секрецию холецистокинина-панкреозимина и секретина [30].

Однако проведенные обширные клинические испытания выдали противоречивые данные в отношении эффективности профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита с помощью «Соматостатина» и «Октреотида». Метаанализ, опубликованный в 2000 г., показал, что «Соматостатин» (12 испытаний) значительно уменьшал частоту панкреатита после ЭРХПГ, в то время как «Октреотид» (10 испытаний) не вызывал такого эффекта даже у пациентов с низким риском [16]. Эти же авторы в последующем рандомизированном контролируемом исследовании (2003 г.) показали более низкую эффективность «Соматостатина» [15]. Метаанализ, проведенный в 2000–2002 гг. (11 рандомизированных контролируемых исследований, включающих 2270 пациентов), также не позволил выявить эффективность этих препаратов, за исключением «Соматостати-

на» у больных, перенесших сфинктеротомию [48]. В других метаанализах была выявлена эффективность «Соматостатина» в отношении только профилактики гиперамилаземии после ЭРХПГ.

В то же время К. С. Thomopoulos и соавт. (2006 г.), используя «Октреотид» в большой дозе (500 мг три раза в день в течение 24 ч до процедуры), добились значительного снижения частоты панкреатита после ЭРХПГ с 8,9 до 2 % [78]. В китайском многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в 2007 г. на 418 пациентах, было показано, что назначение «Октреотида» в дозе 300 мг за 1 ч до исследования и на протяжении 6 ч после него существенно уменьшало частоту ЭРХПГ-индуцированного панкреатита [46]. Однако по поводу этих результатов были сделаны критические замечания в связи с тем, что в группе больных, где применялся «Октреотид», чаще использовались панкреатические стенты по сравнению с контрольной группой, в то время как в последней чаще применялось назобилиарное дренирование [30].

В отечественном исследовании, включавшем 70 больных, получавших «Октреотид» (100 мг за 1 ч до ЭРХПГ и 100 мг вечером), и контрольную группу из 30 человек, не получавших препарата, было установлено, что профилактическое применение «Октреотида» у пациентов, подвергшихся ЭРХПГ, сопровождалось лишь транзиторной диастазурией в 8 % случаев без болевого синдрома, не потребовавшей медикаментозного лечения, в то время как в контрольной группе у 16,7 % развилась клиника острого панкреатита [7].

Следует отметить, что разброс результатов исследований зависит не только от фармакологического средства, а, скорее, от подбора пациентов с различной степенью риска развития панкреатита после ЭРХПГ, проведения дополнительных манипуляций, числа наблюдений. Проанализировав результаты многочисленных исследований, в 2006 г. R. A. Testoni даже опубликовал по этому поводу статью под оригинальным названием «Факты и фикция в фармакологической профилактике ЭРХПГ-панкреатита» [77].

«Секретин», открытый в 1902 г. W. M. Bauliss и E. H. Starling, подавляет внешнесекреторную функцию поджелудочной железы у животных и людей, его еще называют природным антацидом. Имеется мало исследований по оценке эффективности «Секретина» в профилактике ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. J. Mundorf и соавт. сравнили результаты применения «Секретина» с целью профилактики панкреатита после ЭРХПГ у 141 больного и у контрольных групп, включающих в общей сложности 4323 человека. Клинических проявлений ЭРХПГ-индуцированного панкреатита в группе пациентов, получавших «Секретин», практически не было, в то время как в контрольных группах он проявился в 3,6 % случаев [53]. Однако ранее про-

веденное рандомизированное контролируемое исследование показало, что «Секретин» не уменьшал гиперамилаземию после ЭРХПГ [80]. Обращает внимание и низкий процент ЭРХПГ-индуцированного панкреатита в контрольной группе.

Глюкагон секретируется α-клетками поджелудочной железы, подавляет внешнесекреторную функцию поджелудочной железы у животных и людей [62], расслабляет гладкую мускулатуру, возможно, и сфинктера Одди [24]. Однако в единственном клиническом исследовании было показано, что глюкагон не оказывает какого-либо значимого эффекта в профилактике панкреатита после ЭРХПГ [69].

Кальцитонин. На основании способности гормона ингибировать синтез амилазы в 1970-х и начале 1980-х гг. были предприняты попытки применения его в клинике с целью профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. Но ни одно из проведенных исследований не подтвердило ожидаемых результатов [17, 55].

МИОРЕЛЯКСАНТЫ СФИНКТЕРА

Имеется широкий спектр миотропных спазмолитиков с различным механизмом действия, которые применяются в клинической практике для купирования гипертонуса сфинктера Одди. Однако лишь немногие из них использовались с целью профилактики панкреатита при проведении ЭРХПГ. В последние годы на фармацевтическом рынке появились препараты, оказывающие селективный спазмолитический эффект в отношении сфинктера Одди, «Гимекромон» и «Мебеверин» [5, 8, 9], но опыт их клинического применения ограничивается пока лишь оценкой эффективности при билиарной патологии, но не профилактикой ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. В связи с этим далее обсуждаются лишь те лекарственные средства, которые получили оценку в результате различных клинических испытаний.

Нитраты. «Нитроглицерин» снижает давление в сфинктере Одди и гипертензию в панкреатическом протоке. Использование 2 мг «Нитроглицерина» под язык непосредственно перед исследованием значительно уменьшало частоту ЭРХПГ-индуцированного панкреатита с 18 до 8%, в связи с чем предполагалось, что такой же эффект может быть получен и в популяции [75]. Применение «Нитроглицерина» в виде на кожного пластыря (15 мг) также уменьшало эту частоту с 15 до 4%. М. Moreto и соавт. рандомизировали 144 пациента, подвергшихся ЭРХПГ (71 получал аппликацию пластыря с 15 мг «Нитроглицерина», а контрольная группа из 73 человек — пластырь с плацебо). Панкреатит после ЭРХПГ в контрольной группе развился у 11 пациентов, в то время как в группе, где применялся пластырь с «Нитроглицерином», только в трёх случаях [51]. Однако оба эти исследования критиковались за необычно высокий процент боль-

ных с панкреатитом в группах плацебо, что, собственно, и обеспечивало достоверность различий в рандомизированных группах [37]. В другом исследовании использование на кожного пластыря с «Нитроглицерином» в дозе 5 мг не выявило уменьшения частоты панкреатита после ЭРХПГ даже у пациентов с высоким риском [61].

Нифедипин. Ещё один миотропный спазмолитик, блокирующий кальциевые каналы и оказывающий спазмолитический эффект в отношении сфинктера Одди, как показали исследования [58, 61], также оказался неэффективным в профилактике ЭРХПГ-индуцированного панкреатита.

Ботулинический токсин блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах, оказывает мощный и длительный парез мышц в месте введения. Единственное исследование, проведенное на 26 пациентах с повышенным базальным давлением в сфинктере, которым вводили ботулинический токсин в панкреатический сфинктер, не выявило значительного уменьшения частоты панкреатита после ЭРХПГ [35]. Недостатком ботулинического токсина является его замедленное действие (эффект проявляется через несколько дней), а затраты более высокие по сравнению со сфинктеротомией и стентированием панкреатического протока [83].

Адреналин уменьшает давление в сфинктере Одди и отёк слизистой оболочки в результате снижения проницаемости капилляров. В нерандомизированном исследовании получено значительное снижение частоты панкреатита и уровня амилазы в сыворотке больных, перенесших экстракцию камней из общего желчного протока с помощью баллонной дилатации [56]. Недостатком этого исследования явился тот факт, что всем больным вводился «Габексат» (ингибитор протеаз, см. ниже). В связи с этим для оценки эффективности адреналина в профилактике ЭРХПГ-индуцированного панкреатита необходимы более тщательные исследования.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Кортикостероиды оказывают мощное противовоспалительное действие. Отдельные сообщения свидетельствуют об ингибирующем влиянии кортикостероидов на протеазы, фосфолипазу A2 и их возможности подавления реакций, связанных с введением контраста. S. Sherman и соавт. [65] сообщили о результатах многоцентрового исследования, включавшего 1115 пациентов, которые были тщательно рандомизированы (относительно возраста, пола, индекса массы тела, частоты предшествующего панкреатита, типа выполненной процедуры (диагностической или терапевтической),



трудности катетеризации, частоты панкреатической сфинктеротомии, дисфункции сфинктера Одди, манометрии сфинктера Одди и диаметра желчного протока). Пациенты получали «Преднизон» (40 мг) или плацебо перорально за 15 и 3 ч до ЭРХПГ. Профилактический приём кортикостероидов не уменьшал частоту или тяжесть ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. Он был выявлен у 92 из 555 пациентов в группе, получавших кортикостероиды (16,6%), и у 76 из 560 пациентов контрольной группы (13,6%, $p = 0,19$).

Противовоспалительные интерлейкины. В настоящее время хорошо известно, что после воздействия агрессивного агента на ткань поджелудочной железы сначала наступает ферментопосредованное, а затем цитокин-опосредованное воспаление. Цитокинам придается значение в пролонгировании патологического процесса. При этом как при остром, так и при хроническом панкреатите цитокины подразделяют на провоспалительные (IL-1, IL-6, IL-8 и др.) и противовоспалительные (IL-10, антагонисты рецепторов IL-1 и др.). Накопленные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что противовоспалительные эффекты IL-10, наблюдаемые на клеточном уровне, могут управлять иммунной и воспалительной реакцией. В эксперименте на животных было показано, что введение 10000 Ед IL-10 после индукции острого панкреатита способствовало увеличению выживаемости животных до 45%, в то время как в контрольной группе, не получавшей терапии IL-10, их гибель составила 100%. На фоне терапии IL-10 уменьшается также тяжесть экспериментального панкреатита [81].

«Интерлейкин 10» (IL-10). Повышение в крови IL-10 у пациентов, перенесших ЭРХПГ, коррелирует с выраженностью абдоминального болевого синдрома и временем продолжительности исследования, что обосновывает целесообразность применения его в клинике. В исследовании, включавшем 144 пациента, получено сокращение частоты панкреатита после ЭРХПГ при приеме «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 [25]. В исследовании, включавшем большее число наблюдений (200 человек), не получено какой-либо разницы при использовании IL-10 в дозе 8 мкг/кг за 15 мин до исследования [26].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются мощными ингибиторами фосфолипазы A2, активность которой повышена при панкреатите. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включающем 220 пациентов, однократное ректальное введение 100 мг «Диклофенака» значительно уменьшало частоту ЭРХПГ-индуцированного панкреатита по сравнению с плацебо. Но следует отметить, что эф-

фективность НПВП в отношении профилактики панкреатита, оцененная на небольших выборках, как неоднократно оказывалось, не всегда подтверждается большими мультицентровыми исследованиями. К тому же проведенное в 2006 г. в Дании исследование показало, что «Диклофенак» имеет самый высокий риск развития лекарственного панкреатита по сравнению с другими НПВП [72]. Последнее исследование, которое оценивало «Диклофенак» в качестве средства профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита, было проведено в 2007 г. и включало 207 пациентов (105 получали «Диклофенак» в дозе 50 мг за 30–90 мин до и спустя 4–6 ч после ЭРХПГ и 102 пациента контрольной группы). Панкреатит развился у 17 из 102 больных контрольной группы (16,7%) и у 17 из 105 в группе пациентов, получавших «Диклофенак» (16,2%) [21].

Иранское исследование, результаты которого были опубликованы в мае 2007 г. в *Am. J. Gastroenterol.*, включало 490 пациентов, из которых половина получала «Индометацин» в дозе 100 мг в виде ректальной свечи перед исследованием, а вторая половина — плацебо. По данным авторов, частота ЭРХПГ-индуцированного панкреатита была в два раза реже в группе пациентов, получавших «Индометацин», по сравнению с группой плацебо [73]. Однако M. S. Wagh и S. Sherman в комментариях к этой статье указывают, что и ранее многочисленные попытки получить идеальное средство профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита в ряде случаев приводили к «...обнадеживающим результатам в отдельных медицинских центрах, но в последующем результаты оказывались неутешительными, когда были проверены в больших многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях» [82].

«Гепарин». На моделях острого панкреатита было показано, что «Гепарин» оказывает противовоспалительное действие. Однако РКИ не выявили различий в частоте панкреатита после ЭРХПГ между группой плацебо и группой пациентов, получавших «Гепарин» за 2 и через 4 ч после ЭРХПГ [60]. Кроме того, применение «Гепарина» с целью профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита повышает угрозу кровотечений, особенно при одновременном выполнении сфинктеротомии.

АНТИОКСИДАНТЫ

«Аллопуринол». Установлено, что «Аллопуринол», ингибируя ксантиоксидазу, уменьшает повреждение тканей, вызванное свободными радикалами. В исследовании P. Katsinelos и соавт., включавшем 250 пациентов, установлено, что частота ЭРХПГ-индуцированного панкреатита при приеме 600 мг «Аллопуринола» снижалась до 3,2%, в то время как в группе плацебо она составила 17,8% [39]. Но в очередной раз большие многоцентровые

исследования с числом наблюдений, равным 701 человек, не смогли выявить статистически значимых различий в профилактике панкреатита после ЭРХПГ между группами пациентов, получавших «Аллопуринол» и плацебо [52].

N-ацетил-цистеин. Внутривенное введение N-ацетил-цистеина и селена акцептирует свободные радикалы. Однако исследования по профилактике ЭРХПГ-индуцированного панкреатита с их использованием не дали положительных результатов [38, 85].

Бета-каротин. Два грамма натурального бета-каротина, который пациенты получали за 12 ч до процедуры, не позволили выявить достоверной разницы в частоте ЭРХПГ-индуцированного панкреатита между группой пациентов, получавших препарат (10 %) и плацебо (9,4 %). Установлен некоторый защитный эффект бета-каротина в отношении степени тяжести панкреатита (у четырех пациентов в группе плацебо был диагностирован тяжелый панкреатит (2,22 %) и ни одного больного в группе, принимавших бета-каротин) [42].

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗ

Ингибиторы протеолитических ферментов подавали определенную надежду в отношении успешности профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. Но нельзя не обратить внимания на отдельные сообщения, свидетельствующие о том, что при остром панкреатите не наблюдается дефицита ингибиторов протеаз [10]. За последние 30 лет для профилактики панкреатита после ЭРХПГ, особенно среди лиц с высоким риском, в клинике использовались самые различные ингибиторы протеолитических ферментов.

«Апротонин» ингибирует широкий спектр протеаз, включая трипсин. В исследовании, проведенном еще в 1977 г., внутривенное введение «Апротонина» не уменьшало частоту ЭРХПГ-индуцированного панкреатита [18].

«Улинастатин» – ингибитор протеаз – показал эффект при непрерывной артериальной инфузии в случаях тяжелого панкреатита [49]. В японском исследовании, включавшем 406 пациентов (204 получали «Улинастатин» и 202 — плацебо), отмечено сокращение числа больных с гиперамилаземией и панкреатитом [79].

«Габексат» – синтетический ингибитор протеаз – создан в 1977 г., а с 1982 г. использовался в качестве наиболее часто применяемого средства профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. В некоторых исследованиях было показано, что применение «Габексата» за 4–12 ч до ЭРХПГ уменьшало частоту панкреатита [19, 86]. Однако другие исследования не подтвердили этих результатов. В многоцентровом, плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании внутривенное введение «Соматостатина» (750 мг), «Габексата»

(500 мг) или плацебо за 30 мин до эндоскопии и в течение 2 ч спустя пациентам с высоким риском не выявило разницы в эффективности профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. Профилактический эффект увеличивался, если «Габексат» был назначен по крайней мере за 6 ч до исследования [12]. Последующее большое многоцентровое исследование, включающее 1127 пациентов, не выявило различий в профилактике ЭРХПГ-индуцированного панкреатита между «Соматостатином», «Габексатом» и плацебо после 6,5-часовой инфузии [13]. В большом метаанализе, проведенном в 2007 г., также не выявлено данных, свидетельствующих об эффективности «Габексата» в профилактике ЭРХПГ-индуцированного панкреатита [14].

Таким образом, анализ литературы не позволяет сделать однозначного вывода о наличии какого-либо фармакологического средства, эффективного в отношении профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. Однако это не означает полного отказа от применения различных лекарственных средств с профилактической целью, особенно среди лиц с высоким риском развития панкреатита после ЭРХПГ. Актуальность проблемы обосновывает необходимость разработки стандартизованных подходов к выбору показаний для проведения исследования, а также лечебных мероприятий, направленных на предупреждение или снижение степени тяжести ЭРХПГ-индуцированного панкреатита.

МЕТОДИКИ

Абсолютно эффективным средством профилактики панкреатита, обусловленного ЭРХПГ, является отказ от самого исследования и использование других альтернативных методов диагностики панкреатобилиарной патологии, в первую очередь эндоскопической ультрасонографии и магнитно-резонансной панкреатохолангиографии. Но, несмотря на определенные достоинства, эти методы не позволяют выполнять различные лечебные манипуляции, которые могут быть осуществлены с помощью ЭРХПГ. Наиболее часто диагностические и лечебные возможности ЭРХПГ бывают востребованы при холедохолитиазе, и поэтому избежать использования данного метода в клинике невозможно. В связи с этим важное значение в профилактике ЭРХПГ-индуцированного панкреатита приобретает тщательное выполнение как самой методики и связанных с её выполнением различных процедур, так и применение наиболее совершенного оснащения для её выполнения. При этом можно

выделить следующие основные моменты, имеющие практическую значимость.

1. При манометрии сфинктера Одди целесообразно использовать аспирационный катетер, что уменьшает риск развития панкреатита [66].

2. Методика канюляции может влиять на частоту панкреатита после ЭРХПГ. Исследование 400 пациентов, рандомизированных по виду канюляции (с помощью стандартной методики или с применением мягкого тefлонового наконечника с проволочным направителем, проведенного через канал сфинктеротома), показало лучшие результаты канюляции и имело меньшее число пациентов с панкреатитом при использовании мягких наконечников [43].

3. Оценка роли электрокоагуляции в развитии ЭРХПГ-индуцированного панкреатита привела к противоречивым результатам, в том числе и с применением различных режимов и параметров электрического тока [27, 54, 74].

4. Разновидность контрастного вещества, за небольшим исключением, кажется, не имеет особого влияния на частоту ЭРХПГ-индуцированного панкреатита [23]. Метаанализ также не смог показать преимуществ ионных и неионных контрастных веществ в развитии ЭРХПГ-индуцированного панкреатита [34].

5. Имеется мнение, что определенное положение больного после ЭРХПГ может способствовать лучшему дренажу контрастного вещества. По данным J. W. Leung и соавт. [45], положение пациента на спине или на правом боку не показало каких-либо преимуществ в профилактике ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. Однако это исследование было проведено на очень небольшом числе пациентов.

6. Использование панкреатических стентов. Первые исследования не выявили преимуществ между стентированием и сфинктеротомией, хотя было отмечено, что стентирование главного панкреатического протока сопровождалось более короткой госпитализацией и менее выраженным панкреатитом по сравнению с билиарной сфинктеротомией [71]. Исследование, выполненное на 151 больном, которым была проведена билиарная сфинктеротомия с или без стентирования панкреатического протока, показало более низкую частоту ЭРХПГ-индуцированного панкреатита при применении панкреатических стентов (2,2 и 7%) по сравнению с теми больными, у которых они не были установлены или были удалены вскоре после сфинктеротомии (13,8 и 26%) [67, 76]. Обсуждается вопрос о целесообразности стентирования панкреатического протока при «небрежно» выполненной ЭРХПГ или при повторных попытках канюляции сфинктера, особенно у лиц с дисфункцией сфинктера Одди. Учитывая тот факт, что риск развития

панкреатита в таких ситуациях значительно возрастает, необходимость стентирования, вероятно, не должна вызывать сомнений. Стентирование панкреатического протока приобретает особую значимость, когда ЭРХПГ сопровождается баллонной манометрией, сфинктеротомией или в ситуациях, когда время канюляции превышает 30 мин. Рандомизированное исследование, включавшее 76 больных, показало, что установка панкреатического стента у таких пациентов уменьшала частоту панкреатита до 5%, в то время как в контрольной группе она составила 28% [28]. Последующие многоцентровые исследования подтвердили эффективность панкреатических стентов в профилактике ЭРХПГ-индуцированного панкреатита [70]. В ряде случаев (при наличии тонкого и/или извилистого панкреатического протока) установка стента заканчивается неудачей, что увеличивает риск развития панкреатита. В связи с этим представляют интерес результаты исследования M. L. Freeman и соавт.: после проведения 225 процедур панкреатит развился у двух из трех пациентов (66,7%), у которых установка панкреатического стента завершилась неудачей, в то время как при успешной постановке стента панкреатит развился у 32 из 222 пациентов (14,4%). Для увеличения частоты удачных стентирований авторы модифицировали стандартную методику, которая заключалась в том, что короткий (2–3 см) эндопротез малого диаметра (3–5F) вводили не далее 1–2 см за панкреатический сфинктер по проводнику с нитиновым наконечником. При использовании стандартной методики в течение одного года установка стента завершилась неудачей у 3 (3,2%) из 93 человек, тогда как при применении модифицированной методики также в течение одного года ни одного случая неудачи установки стента не отмечено [33]. Одним из недостатков пластмассовых стентов является их закупорка, особенно при длительном использовании. Это обусловлено тем, что к внутренней поверхности стента прилипают белки, гликопротеины или бактерии, а выделение желчи или панкреатического секрета недостаточно, чтобы очистить поверхность стента. В связи с этим определенную надежду вселяют последние достижения нанотехнологий. В первом опубликованном на эту тему сообщении было показано, что нанесение на внутреннюю поверхность стента тончайшего золь-гелевого покрытия с помощью нанотехнологий существенно уменьшает отложение сладжа при билиарном дренировании [63].

7. Назобилиарное дренирование в клинической практике приобретает все более широкое распространение. Однако вопрос об эффективности назобилиарных стентов в профилактике ЭРХПГ-индуцированного панкреатита требует дальнейшего уточнения. Имеются отдельные исследования, свидетельствующие о том, что назо-

билиарное дренирование предотвращает ЭРХПГ-индуцированный панкреатит так же эффективно, как и стентирование панкреатического протока, и тем самым позволяет избежать развития характерных гистологических изменений в панкреатическом протоке, связанных со стентированием [41, 68]. Но в других исследованиях этой зависимости не было выявлено [64]. Обсуждается полезность назобилиарного дренирования и возможность профилактики панкреатита у больных с дисфункцией сфинктера Одди, так как имеются сообщения, что у пациентов с нормальным давлением в общем желчном протоке после холецистэктомии оно повышается [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на широкий спектр методов диагностики патологии билиарного тракта, ЭРХПГ сохраняет свои лидирующие позиции, так как позволяет решать не только диагностические задачи, но и осуществлять различные лечебные мероприятия. Возможность развития осложнений во время или после проведения ЭРХПГ предъявляет серьезные требования к уточнению показаний к её проведению. В каждом конкретном случае должно быть рассмотрено соотношение риска развития различных осложнений и диагностической ценности от прове-

дения этого исследования, которое должно быть выполнено опытным специалистом, очень тщательно и по возможности с минимальным количеством контрастного вещества. Обоснованность проведения ЭРХПГ и аккуратность её исполнения приобретают особую значимость, так как анализ обширной литературы не позволяет сделать однозначного вывода в отношении эффективности профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита с помощью какого-либо фармакологического средства. В настоящее время установление панкреатических стентов следует признать наиболее эффективным средством профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита. Панкреатические стенты должны быть установлены у лиц с высоким риском развития панкреатита, перенесших баллонную манометрию, панкреатическую сфинктеротомию или другие манипуляции на панкреатическом протоке, у пациентов с подозрением на билиарную дисфункцию сфинктера Одди [3], тотальное заполнение панкреатического протока контрастным веществом. Лучшая профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита заключается в том, чтобы по возможности как можно чаще избегать проведения этой процедуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчных путей: Руководство для врачей. / Под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: М-Вести, 2002. — 416 с.
2. Быстровская, Е. В. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике холедохолитиаза / Е. В. Быстровская // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2003.
3. Делюкина, О. В. Характер дисхолии и моторных нарушений желчных путей при билиарном сладже и их медикаментозная коррекция / О. В. Делюкина // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2007.
4. Ильченко, А. А. Желчнокаменная болезнь / А. А. Ильченко. — М.: Анахарсис, 2004. — 200 с.
5. Ильченко, А. А. Опыт применения «Дюспаталина» при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию / А. А. Ильченко, Е. В. Быстровская // Эксперим. клин. гастроэнтерол. 2002. № 4. С. 17–22.
6. Ильченко, А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей / А. А. Ильченко. — М.: Анахарсис, 2006. — 450 с.
7. Лосев, С. В. Применение «Октреотида» для профилактики панкреатита при проведении ЭРХПГ [Электронный ресурс] / С. В. Лосев, В. В. Феденко. — Электрон. текстовые дан. — Режим доступа: <http://octreotide.Pharm-sintez.ru/issue/octr107.htm>, свободный.
8. Маев, И. В. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей: Учебное пособие / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Л. М. Салова и др. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 96 с.
9. Минушкин, О. Н. Материалы 8-й Российской гастроэнтерологической недели, 18–21 ноября 2002 / О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский, А. В. Сергеев и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002. № 5, № 12. С. 104.
10. Охлобыстин, А. В. Современные возможности терапии хронического панкреатита [Электронный ресурс] / А. В. Охлобыстин, Э. Р. Буклис. — Электрон. текстовые дан. — Режим доступа: <http://www.osp.ru/doctore/2003/05/4530306>, свободный.
11. Резолюция X Юбилейной международной конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ [Электронный ресурс]. — Электрон. текстовые дан. — Режим доступа: <http://www.hepatoassociation.ru/?p=conference&cid=6>, свободный.
12. Andriulli, A. Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial / A. Andriulli, R. Clemente, L. Solmi et al. // Gastrointest. Endosc. 2002. Vol. 56. P. 488–495.
13. Andriulli, A. Prophylaxis of ERCP-related pancreatitis: a randomized, controlled trial of somatostatin and gabexate mesylate Andriulli A., Solmi L., Loperfido S. et al. / A. Andriulli, L. Solmi, S. Loperfido et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004. Vol. 2. P. 713–718.
14. Andriulli, A. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis / A. Andriulli, G. Leandro, T. Federici et al. // Gastrointest. Endosc. 2007. Vol. 65. P. 624–632.
15. Andriulli, A. Antisecretory vs. antiprotease drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: the evidence-based medicine derived from a meta-analysis study / A. Andriulli, N. Caruso, M. Quitadamo et al. // JOP. 2003. Vol. 4. P. 41–48.
16. Andriulli, A. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis / A. Andriulli, G. Leandro, G. Niro et al. // Gastrointest. Endosc. 2000. Vol. 51. P. 1–7.
17. Brandes, J.W. ERCP: complications and prophylaxis a controlled study / J.W. Brandes, B. Scheffer, H. Lorenz-Meyer et al. // Endoscopy. 1981. Vol. 13. P. 27–30.
18. Brust, R. Pancreatic injury following ERCP. Failure of prophylactic benefit of Trasylol / R. Brust, A. B. Thomson, R.H. Wensel et al. // Gastrointest. Endosc. 1977. Vol. 24. P. 77–79.
19. Cavallini, G. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gabexate in digestive endoscopy – Italian group / G. Cavallini, A. Tittobello, L. Frulloni et al. // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. P. 919–923.
20. Cheon, Y. K. Frequency and severity of post-ERCP pancreatitis correlated with extent of pancreatic ductal opacification / Y. K. Cheon, K. B. Cho, J. L. Watkins et al. // Gastrointest. Endosc. 2007. Vol. 65. P. 385–393.
21. Cho, K. B. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial / K. B. Cho, J. L. Watkins, L. McHenry et al. // Gastrointest. Endosc. 2007. Vol. 66, № 6. P. 1126–1132.



22. Cotton, P. B. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus / P. B. Cotton, G. Lehman, J. Vennes et al. // *Gastrointest. Endosc.* 1991. Vol. 37. P. 383–393.
23. Cunliffe, W. J. A randomised, prospective study comparing two contrast media in ERCP / W. J. Cunliffe, I. Cobden, M. I. Lavelle et al. // *Endoscopy.* 1987. Vol. 19. P. 201–202.
24. Dalal, P. U. Does intravenous glucagons improve common bile duct visualisation during magnetic resonance cholangiopancreatography? Results in 42 patients / P. U. Dalal, D. C. Howlett, D. F. Sallomi et al. // *Eur. J. Radiol.* 2004. Vol. 49. P. 258–261.
25. Deviere, J. 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. Vol. 120. P. 498–505.
26. Dumot, J. A. 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. Vol. 96. P. 2098–2102.
27. Elta, G. H. Pure cut electrocautery current for sphincterotomy causes less post-procedure pancreatitis than blended current / G. H. Elta, J. L. Barnett, R. T. Wille et al. // *Gastrointest. Endosc.* 1998. Vol. 47. P. 149–153.
28. Fazel, A. Does a pancreatic duct stent prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized study / A. Fazel, A. Quadri, M. F. Catalano et al. // *Gastrointest. Endosc.* 2003. Vol. 57. P. 291–294.
29. Fisher, L. Cardiopulmonary complication of ERCP in older patient / L. Fisher, A. Fisher, A. Thomson // *Gastrointest. Endosc.* 2006. Vol. 63. P. 948–955.
30. Foster, E. Pharmacotherapy for the prevention of post-ERCP pancreatitis / E. Foster, J. Leung // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. P. 52–55.
31. Freeman, M. L. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy / M. L. Freeman, D. B. Nelson, S. Sherman et al. // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. P. 909–918.
32. Freeman, M. L. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study / M. L. Freeman, J. A. DiSario, D. B. Nelson et al. // *Gastrointest. Endosc.* 2001. Vol. 54. P. 425–434.
33. Freeman, M. L. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success / M. L. Freeman, C. Overby, Q. Dongfeng // *Gastrointest. Endosc.* 2007. Vol. 59, № 1. P. 8–14.
34. George, S. Role of osmolality of contrast media in the development of post-ERCP pancreatitis: a metanalysis / S. George, A. A. Kulkarni, G. Stevens et al. // *Dig. Dis. Sci.* 2004. Vol. 49. P. 503–508.
35. Gorelick, A. Botulinum toxin injection after biliary sphincterotomy / A. Gorelick, J. Barnett, W. Chey et al. // *Endoscopy.* 2004. Vol. 36. P. 170–173.
36. Johnston, S. D. Silent myocardial ischemia during endoscopic retrograde cholangiopancreatography / S. D. Johnston, A. McKenna, T. C. K. Tham // *Endoscopy.* 2003. Vol. 35. P. 1039–1042.
37. Kaffes, A. J. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis / A. J. Kaffes, M. J. Bourke, S. Ding et al. // *Gastrointest. Endosc.* 2006. Vol. 64. P. 351–357.
38. Katsinelos, P. High-dose allopurinol for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized doubleblind controlled trial / P. Katsinelos, J. Kountouras, J. Chatzis et al. // *Gastrointest. Endosc.* 2005. Vol. 61. P. 407–415.
39. Katsinelos, P. Intravenous Nacetylcysteine does not prevent post-ERCP pancreatitis / P. Katsinelos, J. Kountouras, G. Paroutoglou et al. // *Gastrointest. Endosc.* 2005. Vol. 62. P. 105–111.
40. Kitagawa, H. Significance of intraoperative manometric examination in treatment of choledocholithiasis / H. Kitagawa, T. Ohta, M. Kayahara et al. // *Gut.* 1999. Vol. 45. Suppl. № V. P. A160.
41. Kozarek, R. A. Pancreatic stents can induce ductal changes consistent with chronic pancreatitis / R. A. Kozarek // *Gastrointest. Endosc.* 1990. Vol. 36. P. 93–95.
42. Lavy, A. Natural beta-carotene for the prevention of post-ERCP pancreatitis / A. Lavy, A. Karban, A. Suissa et al. // *Pancreas.* 2004. Vol. 29. e45–e50.
43. Lella, F. A simple way of avoiding post-ERCP pancreatitis / F. Lella, F. Bagnolo, E. Colombo et al. // *Gastrointest. Endosc.* 2004. Vol. 59. P. 830–834.
44. Leqoux, J. L. The endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) is not the gold standard for the diagnosis of the choledocholithiasis. 7th United European Gastroenterology Week, 13–17 November 1999, Roma, Italy / J. L. Leqoux, J. P. Lagasse, D. H. Trinh et al. // *Endoscopy.* Vol. 31. Suppl. 1. E75 (abstract p0796E).
45. Leung, J. W. Prevention of post ERCP pancreatitis by patient positioning / J. W. Leung, R. Vallero, A. Chin // *Gastrointest. Endosc.* 2002. Vol. 55. P. 156–157.
46. Li, Z. S. Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: A multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial / Z. S. Li, X. Pan, W. J. Zhang et al. // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. P. 46–51.
47. Lieb II, J. G. Early successes and late failures in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography / J. G. Lieb II, P. V. Draganov // *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13, № 26. P. 3567–3574.
48. Lung, E. The use of somatostatin or octreotide to prevent post ERCP pancreatitis, a meta analysis of randomized controlled trials (abstract) / E. Lung // *Gastrointest. Endosc.* 2004. Vol. 59. AB 107.
49. Matsukawa, H. Continuous arterial infusion of protease inhibitor with supplementary therapy for the patients with severe acute pancreatitis — clinical effect of arterial injection of ulinastatin / H. Matsukawa, A. Hara, T. Ito et al. // *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 1998. Vol. 95. P. 1229–1234.
50. Middelfart, H. V. Sphincter of Oddi manometry before and laparoscopic cholecystectomy / H. V. Middelfart, P. Matzen, P. Funch-Jensen // *Endoscopy.* 1999. Vol. 31, № 2. P. 146–51.
51. Moreto, M. Transdermal glyceryl trinitrate for prevention of post ERCP pancreatitis: a randomized, double blind trial / M. Moreto, M. Zaballa, I. Casado // *Gastrointest. Endosc.* 2003. Vol. 57. P. 1–7.
52. Mosler, P. 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. Vol. 62. P. 245–250.
53. Mundorf, J. Reduced incidence of post ERCP pancreatitis in non-pancreas divisum patients who receive IV secretin during ERCP (abstract) / J. Mundorf, P. Jowell, M. Branch et al. // *Am. J. Gastroenterol.* 1995. Vol. 90. P. 1611.
54. Norton, I. D. A randomized trial of endoscopic biliary sphincterotomy using pure-cut versus combined cut and coagulation waveforms / I. D. Norton, B. T. Petersen, J. Bosco et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 3. P. 1029–1033.
55. Odes, H. S. Effect of calcitonin on the serum amylase levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / H. S. Odes, B. N. Novis, G. O. Barbezat et al. // *Digestion.* 1977. Vol. 16. P. 180–184.
56. Ohashi, A. Epinephrine irrigation for the prevention of pancreatic damage after endoscopic balloon sphincteroplasty / A. Ohashi, K. Tamada, T. Tomiyama et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001. Vol. 16. P. 568–571.
57. Permey, P. Are drugs a risk factor of post-ERSP pancreatitis? / P. Permey, E. Berthier, G.-P. Pageaux et al. // *Gastrointest. Endosc.* 2003. Vol. 58. P. 696–700.
58. Prat, F. Nifedipine for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective, double-blind randomized study / F. Prat, J. Amaris, B. Ducot et al. // *Gastrointest. Endosc.* 2002. Vol. 56. P. 202–208.
59. Rabenstein, T. Method related risk factors for complications of endoscopic sphincterotomy. A prospective study (abstract) / T. Rabenstein, B. Framke, P. Martus et al. // *Gastrointest. Endosc.* 1999. Vol. 49. AB 73.
60. Rabenstein, T. Low-molecular-weight heparin does not prevent acute post-ERCP pancreatitis / T. Rabenstein, B. Fischer, V. Wiessner et al. // *Gastrointest. Endosc.* 2004. Vol. 59. P. 606–613.
61. Sand, I. Prospective randomized trial of the effect of nifedipine on pancreatic irritation after ERCP / I. Sand, I. Nordback // *Digestion.* 1993. Vol. 54. P. 105.
62. Schapiro, H. The effect of glucagon on the exocrine pancreas. A review / H. Schapiro, R. M. Ludewig // *Am. J. Gastroenterol.* 1978. Vol. 70. P. 274–281.
63. Seitz, U. Biliary stent clogging solved by nanotechnology? In vitro study of inorganic-organic sol-gel coatings for teflon stents / U. Seitz, A. Block, A. C. Schaefer et al. // *Gastroenterology.* 2007. Vol. 133, № 1. P. 65–71.
64. Shakoar, T. Efficacy of nasopancreatic catheter in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized controlled trial (abstract) / T. Shakoar, W. J. Hogan, J. E. Geenen // *Gastrointest. Endosc.* 1992. Vol. 38. 251A.
65. Sherman, S. Does prophylactic administration of corticosteroid reduce the risk and severity of post-ERCP pancreatitis: a randomized, prospective, multicenter study / S. Sherman, U. Blaut, J. L. Watkins et al. // *Gastrointest. Endosc.* 2003. Vol. 58. P. 23–29.
66. Sherman, S. Sphincter of Oddi manometry: decreased risk of clinical pancreatitis with use of a modified aspirating catheter / S. Sherman, F. P. Troiano, R. H. Hawes et al. // *Gastrointest. Endosc.* 1990. Vol. 36. P. 462–466.
67. Sherman, S. Does leaving a main pancreatic duct stent in place reduce the incidence of precut biliary sphincterotomy (ES)-induced pancreatitis? A final analysis of a randomized prospective study (abstract) / S. Sherman, D. Earle, L. Bucksot // *Gastrointest. Endosc.* 1996. Vol. 43. 413A.



68. *Sherman, S.* Stent-induced pancreatic ductal and parenchymal changes: correlation of endoscopic ultrasound with ERCP / *S. Sherman, R. H. Hawes, T. J. Savides et al.* // *Gastrointest. Endosc.* 1996. Vol. 44. P. 276–282.
69. *Silvis, S. E.* The role of glucagon in endoscopic cholangiopancreatography / *S. E. Silvis, J. A. Vennes* // *Gastrointest. Endosc.* 1975. Vol. 21. P. 162–163.
70. *Singh, P.* Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A metaanalysis of controlled trials / *P. Singh, A. Das, G. Isenberg et al.* // *Gastrointest. Endosc.* 2004. Vol. 60. P. 544–550.
71. *Smithline, A.* Effect of prophylactic main pancreatic duct stenting on the incidence of biliary endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis in high-risk patients / *A. Smithline, W. Silverman, D. Rogers et al.* // *Gastrointest. Endosc.* 1993. Vol. 39. P. 652–657.
72. *Sorensen, H. T.* Newer cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors, other non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute pancreatitis / *H. T. Sorensen, J. Jacobsen, M. Norgaard et al.* // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 24. P. 111–116.
73. *Sotoudehmanesh, R.* Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP / *R. Sotoudehmanesh, M. Khatibian, S. Kohaldoozan et al.* // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102, № 5. P. 978–983.
74. *Stefanidis, G.* A comparative study of postendoscopic sphincterotomy complications with various types of electrosurgical current in patients with choledocholithiasis / *G. Stefanidis, G. Karamanolis, N. Viazis et al.* // *Gastrointest. Endosc.* 2003. Vol. 57. P. 192–197.
75. *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. Vol. 88. P. 1178–1182.
76. *Tarnasky, P. R.* Pancreatic stenting prevents pancreatitis after biliary sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction / *P. R. Tarnasky, Y. Y. Palesch, J. T. Cunningham et al.* // *Gastroenterology.* 1998. Vol. 115. P. 1518–152.
77. *Testoni, P. A.* Facts and fiction in the pharmacologic prevention of post-ERCP pancreatitis: a never-ending story / *P. A. Testoni* // *Gastrointest. Endosc.* 2006. Vol. 64. P. 732–734.
78. *Thomopoulos, K. C.* Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octreotide reduces the incidence of post-ERCP pancreatitis / *K. C. Thomopoulos, N. A. Pagoni, K. A. Vagenas et al.* // *Gastrointest. Endosc.* 2006. Vol. 64. P. 726–731.
79. *Tsujino, T.* Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled trial / *T. Tsujino, Y. Komatsu, H. Isayama et al.* // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 3. P. 376–383.
80. *Tympner, F.* Effect of secretin and gabexate-mesilate (synthetic protease inhibitor) on serum amylase level after ERCP / *F. Tympner, W. Rosch* // *J. Gastroenterol.* 1982. Vol. 20. P. 688–693.
81. *Van Laethem, J. L.* Interleukin 10 prevents necrosis in murine experimental acute pancreatitis / *J. L. Van Laethem, A. Marchant, A. Delvaux et al.* // *Gastroenterology.* 1995. Vol. 108. P. 1917–1922.
82. *Wagh, M. S.* Indomethacin for post-ERCP pancreatitis prophylaxis: another attempt at the Holy Grail / *M. S. Wagh, S. Sherman* // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102, № 5. P. 984–986.
83. *Wehrmann, T.* Sphincter of Oddi dysfunction: cut and inject, but don't measure the pressure? / *T. Wehrmann* // *Endoscopy.* 2004. Vol. 36. P. 179–182.
84. *Wojtum, S.* Recognition of ERC-induced pancreatitis in patient with choledocholithiasis by an analysis of laboratory findings / *S. Wojtum, M. Gil, J. Gil* // *Hepatogastroenterology.* 2000. Vol. 47, № 32. P. 550–553.
85. *Wollschlager, S.* Effect of preventive selenium administration on development of ERCP induced acute pancreatitis / *S. Wollschlager, K. Patzold, T. Bulang et al.* // *Med. Klin. (Munich).* 1999. Vol. 94. P. 81–83.
86. *Xiong, G. S.* Clinical trial of gabexate in the prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis / *G. S. Xiong, S. M. Wu, X. W. Zhang et al.* // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2006. Vol. 39. P. 85–90.