

Особенности патогенеза, диагностики и лечения желчнокаменной болезни при беременности

Ю.Б. Успенская¹, А.А. Шептулин²

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, кафедра акушерства и гинекологии № 1, Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Москва, Российская Федерация

Features of pathogenesis, diagnostics and treatment of gallstone disease at pregnancy

Yu.B. Uspenskaya¹, A.A. Sheptulin²

¹ The State Education Institution of Higher Professional Training the First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Chair of obstetrics and gynecology #1, Moscow, the Russian Federation

² The State Education Institution of Higher Professional Training the First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Moscow, the Russian Federation

Цель работы. Осветить современные представления о патогенезе желчнокаменной болезни (ЖКБ) у беременных и обсудить современные подходы к ее диагностике и лечению.

Основные положения. Риск развития билиарного сладжа и холестериновых камней при беременности значительно возрастает, что обусловлено главным образом повышением уровня эстрогенов и прогестерона, приводящим к увеличению выработки холестерина, снижению сократительной функции желчного пузыря и, как следствие, к росту литогенности желчи. Клиническая картина ЖКБ у беременных не отличается от таковой у небеременных женщин. Основное место в диагностике холелитиаза при беременности занимает трансабдоминальное

The aim of review. To highlight the modern concept of the gallstone disease (GSD) pathogenesis at pregnancy and to discuss modern diagnostic and treatment approaches.

Summary. The risk of biliary sludge and cholesterol gallstones at pregnancy is significantly increased that is caused mainly due to elevation of estrogen and progesterone level leading to increased cholesterol synthesis, decreased gallbladder contractility and, as a result, to increased lithogenicity of bile. Clinical presentation of GSD at pregnant patients is similar to that at nonpregnant women. Transabdominal ultrasound investigation play the major role in diagnosis of cholelithiasis at pregnancy. For treatment of symptomatic GSD forms in this the period active surgical approach is becoming

Успенская Юлия Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: jusp@mail.ru; 119991, Москва, ул. Еланского, д. 2, стр. 1

Uspenskaya Yulia B. — MD, lecturer, chair of obstetrics and gynecology #1, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: jusp@mail.ru; 119991, Moscow, Yelanskogo St., 2, bld. 1

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str. 1, bld 1

Поступила: 08.01.17 / Received: 08.01.17

ультразвуковое исследование. В лечении клинически манифестных форм ЖКБ в этот период все большее место занимает активная хирургическая тактика. Методом выбора служит лапароскопическая холецистэктомия, а оптимальными сроками для ее проведения — второй триместр беременности. Для профилактики и лечения билиарного сладжа у беременных возможно применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

Заключение. Повышенный риск возникновения ЖКБ у беременных требует дальнейшего изучения особенностей ведения таких больных, поиска более совершенных методов ее лечения и профилактики.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, беременность, диагностика, лечение.

more and more common. Laparoscopic cholecystectomy is a method of choice, and the optimal term for its implementation is the second trimester of pregnancy. Prevention and treatment of biliary sludge in pregnancy may be carried out by ursodeoxycholic acid.

Conclusion. Increased risk of cholelithiasis at pregnant women requires further improvement of management approach and search for better methods for treatment and prophylaxis

Key words: gallstone disease, pregnancy, diagnosis, treatment.

Для цитирования: Успенская Ю.Б., Шептулин А.А. Особенности патогенеза, диагностики и лечения желчнокаменной болезни при беременности. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):111-116.
DOI:

For citation: Uspenskaya Yu.B., Sheptulin A.A. Features of pathogenesis, diagnostics and treatment of gallstone disease at pregnancy. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):111-116.
DOI:

Одним из актуальных и недостаточно изученных разделов проблемы *жёлчнокаменной болезни* (ЖКБ) являются патогенетические и клинические аспекты этого заболевания у беременных. О их важности свидетельствует тот факт, что холецистэктомия, проводимая по поводу ЖКБ, представляется второй по частоте операцией (после аппендэктомии), выполняемой во время беременности не по акушерским показаниям [1]. На фоне постоянного совершенствования инструментальных методов диагностики и лечения (в первую очередь, эндоскопических) в последние десятилетия изменилась тактика ведения таких пациенток. В прошлом году были опубликованы рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver [EASL]), в которых был выделен специальный раздел, где помимо уровня доказательности (высокий, умеренный, низкий, очень низкий) и степени рекомендаций (сильная, умеренная, слабая) были рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению ЖКБ у беременных [2]. Обсуждение вопросов патогенеза, клиники, диагностики и тактики лечения ЖКБ в период беременности послужило основной целью данной работы.

Эпидемиология

Частота образования билиарного сладжа (начальной — предкаменной — стадии ЖКБ) и холестериновых камней во время беременности существенно возрастает (особенно в ее третьем триместре) и достигает соответственно 30 и 12%, а 1–3% женщин в течение первого года после родов вынуждены подвергаться холецистэк-

мии в связи с клиническими проявлениями ЖКБ или ее осложнениями. Примерно в 60% случаев билиарный сладж спонтанно растворяется после родов. Повторные беременности повышают риск развития холелитиаза [3].

Патогенез

Как известно, наиболее часто (более чем в 80%) при ЖКБ обнаруживаются холестериновые конкременты [4]. В основе сложного многоэтапного патогенеза формирования холестериновых камней лежат процессы, приводящие к перенасыщению желчи *холестерином* (ХС) и нарушению ее коллоидных свойств. Растворимость ХС обеспечивается сбалансированным содержанием в желчи желчных кислот, фосфолипидов и лецитина. Нарушение соотношения ХС и солюбилизирующих компонентов желчи может приводить к кристаллизации и преципитации ХС с дальнейшим формированием конкрементов. Изменению биохимического состава желчи способствуют и нарушение сократительной функции желчного пузыря.

Во время беременности, начиная с ранних ее сроков, происходит линейное повышение уровня эстрогенов и прогестерона, достигающее максимума в третьем триместре. Эстрогены увеличивают содержание холестерина в желчи и нарушают моторику желчного пузыря, в результате чего возрастает литогенность желчи. Кроме того, эстрогены вызывают снижение синтеза хенодзоксихолевой кислоты, что ведет к преципитации холестерина в виде кристаллов.

Прогестерон, приводя к релаксации гладкой мускулатуры, также способствует снижению сократительной функции желчного пузыря, вызы-

вая замедление его опорожнения. Ультразвуковое исследование, выполненное в режиме реального времени, показало, что уже на ранних сроках беременности отмечается увеличение натощакового и остаточного объема желчного пузыря на 30% [5]. Неполное опорожнение последнего ведет к формированию билиарного сладжа. После родов объем желчного пузыря быстро возвращается к норме [3].

К другим факторам риска образования желчных камней при беременности относится изменение характера питания с повышенным содержанием холестерина и углеводов [6]. Высокая калорийность пищевого рациона беременных приводит к прибавке в весе, увеличению массы жировой ткани и возникновению инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, способствует увеличению насыщения желчи холестерином и расстройству моторики желчного пузыря, стимулированной холецистокинином. Дополнительную роль могут играть нарушения состава кишечной микрофлоры, изменяющие метаболизм желчных кислот и уменьшающие их общий пул [3]. В одной из работ было, правда, продемонстрировано, что частота образования билиарного сладжа и конкрементов в желчном пузыре не зависит от содержания жиров и белков в рационе беременных женщин [7].

Определенное место среди факторов риска развития ЖКБ при беременности традиционно отводилось снижению физической активности. Вместе с тем в одной из недавних публикаций было отмечено, что увеличение физической активности во время беременности не снижает частоту образования билиарного сладжа и камней в желчном пузыре и не приводит к улучшению метаболических показателей (уровня глюкозы, липидов, инсулина, лептина, адипонектина), а также повышению чувствительности к инсулину [8].

Клиника и диагностика

Многие беременные с ЖКБ никаких жалоб не предъявляют, и эта форма заболевания расценивается как камненосительство. В таких ситуациях билиарный сладж и конкременты в желчном пузыре обнаруживаются случайно, например при исследовании, выполненном по другим показаниям. Установлено, что если ЖКБ существовала у женщин до беременности и протекала бессимптомно, то при беременности это течение становится клинически манифестным в 45% случаев [9].

Характерным симптомом ЖКБ служат приступы **желчной колики**, клиническая картина которой у беременных не отличается от таковой у небеременных [10] и включает в себя сильные боли продолжительностью от 15 минут до 5 часов, локализующиеся в эпигастриальной области и правом подреберье, иррадиирующие в правое плечо и межлопаточное пространство, возникаю-

щие чаще вечером или ночью и требующие применения лекарственных препаратов. Развитие приступов желчной колики при беременности чаще всего бывает обусловлено наличием конкрементов в желчном пузыре, а не сладжа [11].

Другие жалобы (тошнота, вздутие живота, нарушения стула и т.д.) также встречаются при ЖКБ у беременных, но они не являются патогномоничными и, кроме того могут быть проявлением раннего токсикоза. Было многократно показано (в том числе при ЖКБ у беременных), что холецистэктомия, выполненная при отсутствии типичных приступов желчной колики, а только при наличии неспецифических диспепсических симптомов, может не приводить к их исчезновению [3, 12].

«Золотым стандартом» в диагностике ЖКБ у беременных служит трансабдоминальное *ультразвуковое исследование* (УЗИ), способное с высокой чувствительностью (95%) обнаружить конкременты диаметром 2 мм [3, 11, 13].

Острый холецистит сравнительно редко осложняет течение ЖКБ у беременных (1/1000–1/10 000 случаев беременности) и возникает в результате вклинивания камня в область шейки желчного пузыря. Клиническая картина острого холецистита не отличается от таковой у небеременных женщин. Подозрение на его развитие возникает при присоединении к приступу желчной колики, озноба и лихорадки, выявлении напряжения мышц брюшной стенки в области правого подреберья и болезненности при пальпации в этой зоне, усиливающейся на вдохе (симптом Мэрфи), лейкоцитоза. Во время УЗИ при этом обнаруживают утолщение и разрыхленность стенки желчного пузыря [14].

Еще одним возможным осложнением ЖКБ у беременных служит **острый билиарный панкреатит**, который возникает с частотой 3/10 000 случаев беременности [15] и обуславливается отхождением камня через общий желчный проток. У половины больных эпизоды острого панкреатита на фоне ЖКБ отмечались еще до беременности. При этом если холецистэктомия по поводу билиарного панкреатита проводилась до беременности, риск его рецидивов во время беременности снижался с 76 до 5% [16]. Клинически острый билиарный панкреатит у беременных проявляется присоединением болей в левом подреберье или опоясывающих болей в верхней половине живота, тошноты и рвоты, повышением уровня амилазы в крови и моче [17]. Иногда возникает необходимость в проведении дифференциальной диагностики с ранним токсикозом беременности [15].

Методом выбора в процессе распознавания острого билиарного панкреатита является трансабдоминальное УЗИ, позволяющее обнаружить увеличение поджелудочной железы и изменение ее эхоструктуры. При подозрении на наличие камня в общем желчном протоке применяются эндоско-

нография или *магнитно-резонансная холангиопанкреатография* (МРХПГ). Проведения диагностической *эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии* (ЭРХПГ) следует избегать с учетом риска осложнений (кровотечение, перфорация), а также лучевой нагрузки [15, 18].

Лечение

Беременные с бессимптомно протекающей ЖКБ не подлежат лечению, а нуждаются лишь в динамическом наблюдении [2, 3] и исключении факторов, способных вызвать приступ желчной колики (обильная еда, жирная и жареная пища, тряская езда и др.). Согласно рекомендациям EASL, после родов у таких женщин может быть поставлен вопрос о целесообразности проведения холецистэктомии (уровень доказательности — очень низкий, степень рекомендаций — слабая) [2], поскольку у многих беременных с бессимптомно протекавшей ЖКБ холецистэктомия оказывается необходимой уже в первый год после родов [19].

Для купирования приступа желчной колики у беременных зарубежными авторами рекомендуются, в первую очередь, анальгетики, которые оказываются эффективными в 64% случаев [3], а также спазмолитики — бутилскополамин (уровень доказательности — очень низкий, степень рекомендаций — сильная). В отечественной литературе традиционно не принято рекомендовать введение анальгетиков при острых и не вполне ясных болях в животе (чтобы не смазать клиническую картину). Основными препаратами для устранения желчной колики (в том числе у беременных) служат спазмолитики, применяемые внутрь (дротаверин по 40–80 мг), а при отсутствии эффекта — внутримышечно или внутривенно медленно (2–4 мл 2% раствора дротаверина, 5 мл баралгина). Если приступ желчной колики не купируется в течение 5 часов, показана госпитализация в хирургический стационар [20].

Подходы к хирургическому лечению ЖКБ при беременности в последние годы изменились. Прежде результаты холецистэктомии у этой категории пациенток считались разочаровывающими из-за высокой частоты самопроизвольных аборт (при операции в первом триместре) и преждевременных родов (при операции в третьем триместре). Однако совершенствование методов хирургических вмешательств и способов анестезии позволило считать холецистэктомию во время беременности эффективной и безопасной с минимальным риском осложнений для матери и плода [13].

Целесообразность хирургического лечения беременных с клинически манифестными формами ЖКБ подтверждается данными о высокой частоте рецидивов желчной колики в случае ее возникновения при беременности [2, 3]. В ходе

мета-анализа 9 исследований, включавших 470 беременных с ЖКБ, леченных консервативно и хирургически, установлено, что частота осложнений в этих группах (преждевременные роды, внутриутробная смерть плода) существенно не различалась [21].

Наиболее безопасным для проведения холецистэктомии считается второй триместр беременности. В третьем триместре показания к операции следует ограничивать из-за опасения спровоцировать преждевременные роды [2].

Раньше при проведении хирургического лечения ЖКБ у беременных предпочтение отдавалось открытой холецистэктомии, поскольку лапароскопический метод рассматривался как опасный из-за потенциального риска повреждения матки троакар. В настоящее время лапароскопическая холецистэктомия признана вполне безопасной и считается методом выбора [3, 13]. Мета-анализ 11 исследований, включавших 10632 беременных, оперированных по поводу ЖКБ (91% из них находились в первом и втором триместрах беременности), показал, что лапароскопическая холецистэктомия характеризуется меньшей опасностью возникновения хирургических осложнений, а также осложнений со стороны матери и плода по сравнению с открытой [22]. В соответствии с рекомендациями EASL лапароскопическая холецистэктомия может быть выполнена в любом триместре беременности, если для этого имеются неотложные показания (уровень доказательности — очень низкий, степень рекомендаций — слабая) [2].

Одним из методов консервативного лечения при наличии билиарного сладжа и холестериновых конкрементов служит назначение *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК). Хотя по классификации Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) УДХК входит в число медикаментов группы В (с отсутствием доказательств риска назначения во время беременности) и применяется для лечения внутрипеченочного холестаза беременных, этот препарат официально не рекомендован для устранения билиарного сладжа и терапии ЖКБ во время беременности [3]. Согласно последним указаниям EASL, литолитическая монотерапия желчными кислотами или в комбинации с экстракорпоральной ударноволновой литотрипсией вообще не рекомендуется из-за высокой частоты последующих рецидивов камнеобразования [2].

Наш многолетний опыт не позволяет согласиться с такой точкой зрения. Применение УДХК в дозе 10–15 мг/кг в течение месяца у 52 беременных с билиарным сладжем при последующей поддерживающей терапии в дозе 250–500 мг в комбинации с желчегонными препаратами или ежемесячными 10-дневными профилактическими курсами позволило, по нашим наблюдениям,

уменьшить выраженность диспепсических жалоб у всех пациенток и добиться регресса билиарного сладжа по результатам УЗИ органов брюшной полости в 51,9% случаев.

Тактика ведения больных с билиарной коликой, осложнившейся острым холециститом, во многом зависит от триместра беременности, в котором развился острый холецистит. При возникновении данного осложнения в первом триместре предпочтение отдается консервативной терапии (голод, введение назогастрального зонда, коррекция водно-электролитного баланса, применение спазмолитиков и антибиотиков из групп цефалоспоринов, уреидопенициллинов — при необходимости в комбинации с аминогликозидами). Во втором триместре наиболее оптимальным методом лечения острого холецистита служит холецистэктомия. В случае возникновения в третьем триместре также целесообразно (при отсутствии ургентных показаний) проводить консервативную терапию, отодвинув (из-за высокого риска преждевременных родов — 25,7%) проведение операции на период после родов [14].

Лечение острого билиарного панкреатита при беременности включает в себя госпитализацию больных, их перевод на парентеральное питание, инфузионную терапию, декомпрессию желудка, подавление желудочной секреции с помощью ингибиторов протонной помпы, применение спазмолитиков, октреотида и соматостатина, антибиотиков.

При выявлении в процессе обследования (эндо-сонография, МРХПГ) холедохолитиаза решается вопрос о целесообразности проведения ЭРХПГ с терапевтическими целями. Прежде выполнение ЭРХПГ таким беременным не рекомендовалось, учитывая неизбежную в этих случаях лучевую нагрузку. Однако применение современных способов защиты в виде свинцовой прокладки показало возможность и безопасность ЭРХПГ с последующей эндоскопической сфинктеротомией, экстракцией конкрементов из холедоха или его стентированием [23–25]. По рекомендации EASL при клинически манифестных формах холедохолитиаза следует применять эндоскопическую сфинктеротомию с экстракцией камня опытным эндоскопистом. Использование при этом рентгенологического метода исследования не противопоказано при обеспечении защиты с целью минимизации лучевой нагрузки (уровень доказательности — очень низкий, степень рекомендаций — слабая) [2].

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что в проблеме патогенеза, диагностики и лечения ЖКБ при беременности достаточно много малоизученных аспектов. Практически не разработанными у таких пациенток остаются вопросы профилактики формирования билиарного сладжа и конкрементов в желчном пузыре. Представляется, что возможности применения с этой целью препаратов УДХК исчерпали себя далеко не в полной мере и требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Bouyou J., Gaujoux S., Marcellin L. et al. Abdominal emergencies during pregnancy. *J Visc Surg* 2015; 152(6):105-15.
2. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016; 65:146-81.
3. De Bari O., Wang T.Y., Liu m., et al. Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment. *Ann Hepatol* 2014; 13(6):728-45.
4. Portincas P., Moschetta A., Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006; 368:230-9.
5. Успенская Ю.Б. Состояние желчных путей у беременных. Материалы научно-практ конф «Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Василенковские чтения», 2010:101. [*Uspenskaya Yu.B. Biliary system in pregnancy. Proceedings of scientific and practical conference «Urgent issues of gastroenterology. Vasilenko readings», 2010:101*].
6. Wong A.C., Ko S.W. Carbohydrate intake as a risk factor for biliary sludge and stones during pregnancy. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(8):700-5.
7. Mathew L.K., Ko C. Dietary fat and protein intake are not associated with incident biliary sludge and stones during pregnancy. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2015; 39(1):124-8.
8. Ko S.W., Napolitano P.G., Lee S.P., et al. Physical activity, maternal metabolic measures and the incidence of gallbladder sludge or stones during pregnancy: a randomized trial. *Am J Perinatol* 2014; 31(1):39-48.
9. Бурков С.Г., Положенкова Л.А. Болезни печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы и беременность: Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова и А.Л. Гребенева). М., 1996:683-96. [*Burkov S.G., Polozhenkova L.A. Liver, biliary and pancreatic diseases and pregnancy: gastroenterology guide / Under ed.: F.I. Komarov and A.L. Grebenev*]. М., 1996:683-96].
10. Riely C.A., Davila R. Pregnancy-related hepatic and gastrointestinal disorders / In: *Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H. Sleisenger & Fortran's gastrointestinal and liver disease, 7th Edition, 2002:1448-61*.
11. Horton J.D., Lyman E.B. Gallstone disease and its complications disorders / In: *Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H. Sleisenger & Fortran's gastrointestinal and liver disease, 7th Edition, 2002:1065-90*.
12. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2001. [*Leyshner U. Biliary diseases: practical guide. M.: GEOTAR-MEDIA, 2001*].
13. Glasgow R.E., Mulvihill S.J. Surgical management of gallstone disease and postoperative complications disorders / In: *Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H. Sleisenger & Fortran's gastrointestinal and liver disease, 7th Edition, 2002:1091-105*.

14. *Casey B.M., Cox S.M.* Cholecystitis in pregnancy. *Inf Dis Obstet Gynecol* 1996; 4:303-9.
15. *Pitchumoni C.S., Yegneswaran B.* Acute pancreatitis in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (45):5641-6.
16. *Vilialonga R., Calero-Lillo A., Vhargo R., Balsells J.* Acute pancreatitis during pregnancy, 7-year experience of a tertiary referral center. *Cir Esp* 2014; 92:468-71.
17. *Sun Y., Fan C., Wang S.* Clinical analysis of 16 patients with acute pancreatitis in the third trimester of pregnancy. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6 (8):1696-701.
18. *Vohra S., Holt E.V., Bhat Y.M., et al.* Successful single-session endosonography-based endoscopic retrograde cholangiopancreatography without fluoroscopy in pregnant patients with suspected choledocholithiasis: a case series. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21 (2):93-7.
19. *Ko C.W.* Risk factors for gallstone-related hospitalization during pregnancy and the postpartum. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2263-8.
20. *Ильченко А.А.* Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. М.: МИА, 2011. [*Ilchenko A.A.* Diseases of the gallbladder and biliary tract: Manual for physicians. M.: MIA, 2011].
21. *Athwal R., Bhogal R.H., Hodson J., Ramcharan S.* Surgery for gallstone disease during pregnancy does not increase fetal or maternal mortality: a meta-analysis. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016; 5(1):53-7.
22. *Sedaghat N., Cao A.M., Eslick G.D., Cox M.R.* Laparoscopic versus open cholecystectomy in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Surg. Endosc* 2016; 20. DOI: 10.1007/s00464-016-5019-2.
23. *Garcia-Cano J., Perez-Miranda M., Perez-Roldan F., et al.* ERCP during pregnancy. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104(2):53-8.
24. *Smith I., Gaidhane M., Goode A., Kahale M.* Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pregnancy: Fluoroscopy time and fetal exposure, does it matter? *World J Gastrointest Endoscop* 2013; 5(4):148-53.
25. *Yang J., Zhang X., Zhang X.* Therapeutic efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography among pregnant women with severe acute biliary pancreatitis. *Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23(5):437-40.