

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СИНДРОМУ МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ОЖИРІННЯМ

Кононов В.М.

Луганський державний медичний університет

Кононов В.М. Патогенетичне значення синдрому метаболічної інтоксикації у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з ожирінням // Український морфологічний альманах. - 2010. - Том 8, № 1. - С. 43-46.

У хворих на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), сполучений з ожирінням (Ож), виявлена наявність клініко-біохімічного синдрому «метаболічної» інтоксикації, що лабораторно підтверджується збільшенням концентрації «середніх молекул» (СМ) у сироватці крові. Найбільш значне підвищення рівня СМ спостерігається у період загострення хронічного запального процесу у жовчному міхурі при наявності коморбідної патології (ХНХ+Ож).

Ключові слова: хронічний некалькульозний холецистит, ожиріння, «середні молекули», синдром «метаболічної» інтоксикації, патогенез.

Кононов В.Н. Патогенетическое значение синдрома метаболической интоксикации у больных хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным с ожирением // Український морфологічний альманах. - 2010. - Том 8, № 1. - С. 43-46.

У больных хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ), сочетанным с ожирением (Ож) выявлено наличие клинико-биохимического синдрома «метаболической» интоксикации, которое лабораторно подтверждается увеличением уровня «средних молекул» (СМ) в крови. Наиболее значительное повышение уровня СМ наблюдается в период обострения хронического воспалительного процесса в желчном пузыре при наличии коморбидной патологии (ХНХ+Ож).

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, ожирение, «средние молекулы», синдром «метаболической» интоксикации.

Kononov V.M. Pathogenetic role of "metabolic intoxication" syndrome at the patients with chronic uncalculous cholecystitis, combined with obesity // Український морфологічний альманах. - 2010. - Том 8, № 1. - С. 43-46.

At the patients with chronic uncalculous cholecystitis, combined with obesity there is presence of syndrome «metabolic» intoxication which is laboratory confirmed increase the level of «average molecules» (AM) in the blood. The most considerable increase the level of AM is observed in the period of intensifying of chronic process in a gall-bladder at the patients with comorbide pathology.

Key words: chronic uncalculous cholecystitis, obesity, «average molecules», «metabolic» intoxication syndrome, pathogenesis.

В теперішній час хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) займає важливе місце в загальній структурі хронічної патології гепатобілярної системи (ГБС), що робить дану проблему дуже актуальною для клінічної практики [5, 9, 15, 17, 18]. За останні роки клініко-патогенетичні особливості ХНХ вивчалися низкою дослідників, при цьому було встановлено, що розвитку цього хронічного захворювання сприяють такі неспецифічні фактори як метаболічні та гормональні дисфункції, психоемоційні стресові ситуації, інфекції та інвазії, порушення режиму харчування, вторинні імунodefіцитні стани, несбалансований харчовий раціон з надмірним вживанням жирної та гострої їжі, немолодий вік хворих, стать пацієнтів (у жінок ХНХ зустрічається вірогідно частіше), обтяжена спадковість та інш. [14, 15, 18]. У сучасній науковій літературі підкреслюється, що наявність ожиріння (Ож) також вважається одним з суттєвих факторів ризику виникнення хронічної патології жовчного міхура (ЖМ) запального характеру, що підтверджується багаточисельними дослідженнями [4, 13]. Згідно клінічного досвіду, при наявності Ож у осіб, що страждають на ХНХ, внаслідок формування синдрому взаємного обтяження [7] досить часто відмічається тривалий перебіг загострення хронічної запальної патології білярної системи, а також спостерігається тенденція до підвищення частоти

загострень ХНХ протягом календарного року, що знижує працездатність хворого та в цілому погіршує якість його життя [13-15, 19].

Відомо, що інтимні механізми взаємообтяжуючого впливу такої коморбідної патології як ХНХ та Ож вивчені ще недостатньо, що потребує подальшого аналізу. В цьому плані нашу увагу привернула концепція професора А.А. Громашевської стосовно патогенетичної значущості клініко-лабораторного синдрому "метаболічної" інтоксикації (СМ), який притаманний для багатьох захворювань, особливо при локалізації патологічного процесу у ГБС [2, 3]. Порушення при різних захворюваннях нормального напрямку метаболізму з переключенням біохімічних процесів, а також зниженням ефективності адаптаційних процесів призводить до підвищення концентрації у біологічних рідинах організму так званих "середніх молекул" (СМ) [3]. Відомо, що СМ – це неоднорідна за хімічним складом та біологічній дії група речовин (природно існуючі метаболіти, проміжні та кінцеві продукти їхнього обміну, патологічні метаболіти тощо) з молекулярною масою від 300-500 до 5000 дальтон [2]. Наявність підвищеного рівня СМ в організмі обумовлює підтримку неспецифічної "метаболічної" інтоксикації з типовою для вказаного патологічного стану клінічною симптоматикою – загальною слабкістю, нездужанням, підви-

щеною стомлюваністю, зниженням працездатності, зниженням апетиту, астенизацією [2]. Раніше нами вже встановлена активація ліпопероксидації у хворих на ХНХ, сполученого з Ож [6]. Оскільки патогенетичні механізми як ХНХ [1, 14], так і Ож [16, 19] мають багато спільних рис, можна вважати доцільним подальше вивчення особливостей патогенезу сполученої патології – ХНХ на тлі Ож, виходячи з аналізу змін та порушень метаболічного гомеостазу. Тому можна вважати доцільним та перспективним продовження досліджень стосовно патогенетичних особливостей ХНХ, сполученого з Ож, зокрема вивчення ролі СМІ при вказаній коморбідній патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: “Клініко-патогенетичні особливості хронічного некалькульозного холециститу, сполученого з ожирінням; лікування та медична реабілітація” (№ держреєстрації 0109U005265).

Метою роботи був аналіз патогенетичного значення СМІ хворих на ХНХ з супутнім Ож, виходячи з динаміки вмісту СМ у сироватці крові обстежених з даною хронічною патологією ЖМ.

Матеріали і методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилося 3 групи пацієнтів – основна (36 осіб) з поєднаною патологією (ХНХ+Ож) та дві групи зіставлення – перша та друга. До першої групи зіставлення входило 32 особи, що страждають на ХНХ але без супутнього Ож, до другої було включено 35 пацієнтів з відсутністю ХНХ, але з наявністю Ож. Вік обстежених хворих складав від 25 до 55 років, з них було 40 (38,8%) пацієнтів чоловічої статі та 63 (61,2%) осіб жіночої статі. Діагноз ХНХ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (УЗД органів черевної порожнини, багатofракційне дуоденальне зондування) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [12]. Усім хворим було проведено аналіз вмісту у сироватці крові маркерів ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою імуноферментного аналізу, при наявності позитивного результату на наявність маркерів вірусних гепатитів ці хворі були виключені з дослідження.

Діагноз Ож ставився за даними анамнезу та результатами антропометричного дослідження, що включало визначення індексу маси тіла (ІМТ) згідно рекомендацій Міжнародної групи по дослідженню проблем ожиріння [13, 19]. У хворих, що склали основну групу та другу підгрупу зіставлення було діагностовано переважно Ож II ступеня.

Обстежені хворі з діагнозом ХНХ отримували загальноприйняте лікування, яке включало дієту, спазмолітики, жовчогінні, засоби симптоматичної терапії, при необхідності антибактеріальні препа-

рати [11, 15]. Лабораторні методи дослідження в обстежених хворих включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові та сечі. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [12], які включали визначення у сироватці крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину, β -ліпопротеїдів у крові, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) і гамаглутамілтранспептидаза (ГГТП); тимолової проби. При цьому функціональні проби печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювалися в комплексі з клінічними даними. Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, що знаходилися під наглядом, для реалізації мети дослідження вивчали рівень СМ у сироватці крові [10]. Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica [8].

Отримані результати та їх обговорення. Обстеження хворих, які знаходилися під наглядом, проводилося переважно в періоді помірної загострення або нестійкої ремісії ХНХ. Тому в більшості обстежених відмічалися скарги на тяжкість у правому підребер'ї, гіркоту у роті, зниження апетиту, а також загальну слабкість та незудання. У хворих з наявністю ХНХ у фазі помірної загострення виявлені позитивні симптоми Ортнера та Кера, в деяких випадках – субіктеричність склер, чутливість печінкового краю при пальпації, який виступав на 2-3 см з-під реберного краю.

При біохімічному обстеженні встановлено, що в основній групі (при сполученні ХНХ та Ож) у 10 хворих (27,8%) мала місце підвищення рівня загального білірубину в сироватці крові в межах 21,5-26,8 мкмоль/л; фракція прямого білірубину була підвищена у крові 23 обстежених (64,0%) в межах 5,4-8,9 мкмоль/л; активність АлАТ збільшена у 27 осіб (75,0%) в межах 0,9-1,8 ммоль/ г л, АсАТ – підвищена у 24 хворих (67,0%) та складала в них від 0,6 до 1,45 ммоль/ г л. Відмічено помірне збільшення активності ЛФ у 15 хворих (42,0%) та ГГТП – у 17 осіб (47,0%). Показник тимолової проби був збільшений в межах 6,5-8,0 од. у 22 обстежених в основній групі (61,0%). У хворих першої підгрупи (при наявності ХНХ) підвищення рівня загального білірубину в сироватці крові у 6 хворих (18,8%) мала місце в межах 21,5-26,8 мкмоль/л; фракція прямого білірубину була підвищена в межах 5,4-8,9 мкмоль/л у 14 осіб (43,8%); активність АлАТ збільшена у 19 осіб (59,4%) в межах 0,9-1,8 ммоль/ г л, АсАТ – підвищена у 15 хворих (46,8%) та складала в них від 0,6 до 1,45 ммоль/ г л. Відмічено помірне збільшення активності ЛФ у 9 хворих (28,1%) та ГГТП – у 11 осіб (34,4%). Збільшення показника тимолової проби в межах 6,5-8,0 од. відмічалось у 13 обстежених в основній групі (40,6%). Отже, у значної частини

хворих з наявністю загострення ХНХ у сполученні з Ож (майже 67%) мало місце ознаки помірно виражених порушень функціонального стану печінки з активацією процесів цитолізу, а у 49,2% - також помірного внутрішньопечінкового холестазу. Це можна пов'язати з наявністю супутнього реактивного гепатиту (стеатогепатиту) або з формуванням на тлі Ож стеатозу печінки.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що при загостренні патологічного процесу в ЖМ або прогресуванні Ож рівень СМ в сироватці крові істотно підвищується. Максимальне підвищення даного показника відмічене при поєднанні загострення ХНХ та Ож - в середньому в 6,2 рази в порівнянні з нормою ($3,24 \pm 0,02$ г/л; $P < 0,001$). В періоді ранньої реконвалесценції поряд з ліквідацією клінічної маніфестації симптомів

загострення ХНХ було відмічено зниження концентрації СМ в крові в 1,75 рази в порівнянні з вихідним рівнем, хоча даний показник залишався в 3,5 рази вище стосовно показника норми ($1,85 \pm 0,03$ г/л; $P < 0,01$). У пацієнтів основної групи підвищений рівень СМ зберігався і при диспансерному обстеженні в періоді ремісії захворювання - через 1 місяць після виписки із стаціонару в середньому в 2,9 рази по відношенню до норми, через 3 місяці - в 2,4 рази, через 6 місяців - в 2,2 рази ($P < 0,01$). Це свідчить про збереження патологічного процесу в організмі, незважаючи на видиме клінічне благополуччя. Вірогідно, показник СМ є досить тонким критерієм порушень обмінних процесів в організмі, що дозволяє встановити наявність субклінічно перебігаючих патологічних процесів [2].

Таблиця. Концентрація СМ у сироватці крові обстежених хворих (г/л)

Період обстеження	Основна група	Групи зіставлення	
		перша	друга
загострення	$3,24 \pm 0,02^{***}$	$2,56 \pm 0,02^{***}$	$2,83 \pm 0,01^{***}$
на момент виписки	$1,85 \pm 0,03^{***}$	$1,4 \pm 0,07^{**}$	$1,66 \pm 0,06^{***}$
через 1 місяць	$1,52 \pm 0,02^{***}$	$1,21 \pm 0,04^{**}$	$1,32 \pm 0,09^{**}$
через 3 місяці	$1,23 \pm 0,04^{***}$	$0,92 \pm 0,02^{**}$	$1,14 \pm 0,05^{**}$
через 6 місяців	$1,15 \pm 0,03^{***}$	$0,78 \pm 0,03^*$	$1,08 \pm 0,06^{**}$
Норма		$(0,52 \pm 0,02)$ г/л	

Примітка: в табл. вірогідність розбіжності з показником норми * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$.

У пацієнтів першої групи зіставлення (з діагнозом ХНХ та відсутністю Ож) при загостренні патологічного процесу в ЖМ рівень СМ також був істотно підвищений - в середньому в 4,9 рази в порівнянні з показником норми ($2,56 \pm 0,02$ г/л; $P < 0,001$). У періоді ранньої реконвалесценції рівень СМ в цій групі знизився до ($1,4 \pm 0,07$) г/л, тобто в 1,8 рази в порівнянні з початковим рівнем, хоча і залишався в 2,7 рази вище показника норми ($P < 0,01$). У періоді диспансерного нагляду у пацієнтів першої групи зіставлення відмічено подальше зниження рівня СМ, хоча даний показник був все-таки вище за норму: через 1 місяць - в 2,33 рази ($1,21 \pm 0,04$ г/л; $P < 0,01$), через 3 місяці - в 1,77 рази ($0,92 \pm 0,02$ г/л; $P < 0,01$), через 6 місяців - в 1,5 рази ($0,78 \pm 0,03$ г/л; $P < 0,05$).

У другій групі зіставлення - хворих з наявністю Ож за відсутності у них ХНХ (до початку проведення лікування) рівень СМ був підвищений в середньому в 5,46 рази в порівнянні з нормою ($2,83 \pm 0,01$ г/л; $P < 0,001$). У періоді ранньої реконвалесценції рівень СМ знизився в цій групі до ($1,66 \pm 0,06$) г/л, тобто в 1,7 рази в порівнянні з початковим рівнем, проте залишався в 3,2 рази вище за норму ($P < 0,01$). У періоді диспансерного нагляду через 1 місяць після завершення лікування з приводу загострення ХНХ рівень СМ знизився до ($1,32 \pm 0,09$) г/л, залишаючись в 2,5 рази вище за норму ($P < 0,01$), через 3 місяці - ($1,14 \pm 0,05$) г/л, тобто в 2,2 рази вище за норму ($P < 0,05$), нарешті через 6 місяців після виписки - рівень СМ знизився до ($1,08 \pm 0,06$) г/л, тобто був в 2,6 рази нижче за початковий рівень ($P < 0,01$) і в 2,1 рази вище за норму ($P < 0,05$).

Отже, отримані результати дозволяють вважати, що рівень СМ досить об'єктивно характеризує

фазу патологічного процесу у хворих ХНХ і Ож. Найбільш значне та довготривале збільшення вмісту СМ у сироватці крові спостерігалось у хворих при поєднанні хронічної біліарної патології (ХНХ) та Ож. Це свідчило про наявність істотно вираженого СМІ у хворих з даною коморбідною патологією. Збереження підвищеного рівня СМ в періоді реконвалесценції свідчить про незавершеність патологічного процесу в ГБС. У цей період за даними диспансерного нагляду наявність незавершеної загострення запального процесу у ЖМ або його неповної ремісії супроводжується збереженням вірогідно підвищеного рівня СМ, що є важливим лабораторним критерієм недостатньої ефективності у частини хворих проведених загальноприйнятих лікувально-реабілітаційних заходів.

Виходячи з цього, можна вважати доцільним та перспективним вивчення в подальшому можливості застосування у комплексній терапії хворих на ХНХ з наявністю супутнього Ож метаболічно активних препаратів, які здатні знижувати рівень СМ у сироватці крові, що буде сприяти підвищенню ефективності лікування цих пацієнтів.

Висновки:

1. У обстежених хворих на ХНХ відмічалися скарги на тяжкість у правому підребір'ї, гіркоту у роті, зниження апетиту, а також загальну слабкість та нездужання, при об'єктивному дослідженні - позитивні симптоми Ортнера та Кера, в деяких випадках - субіктеричність склер, чутливість печінкового краю при пальпації, який виступав на 2-3 см з-під реберного краю. При наявності супутнього Ож ступінь вираженості вказаних ознак була суттєво більшою, ніж у хворих на хронічну патологію ЖМ при відсутності Ож.

2. При біохімічному обстеженні встановлено,

що у обстежених хворих до початку лікування відмічалися порушення з боку показників, які характеризують функціональний стан печінки, а саме підвищення рівня загального білірубину, збільшення рівня прямого білірубину, підвищення активності сироваткових амінотрансфераз – АЛАТ та АсАТ, помірне збільшення активності ЛФ та ГГТ, збільшення показника тимолової проби, при цьому при наявності супутнього Ож ступінь зрушення вивчених показників була вірогідно більшою, що можна пов'язати з наявністю супутнього реактивного гепатиту (стеатогепатиту) або з формуванням стеатозу печінки.

3. У хворих з хронічною патологією ЖМ у вигляді ХНХ відмічається підвищення рівня СМ у сироватці крові, яке максимально виражене у періоді загострення хронічного запального процесу у ЖМ. Дійсно, до початку лікування рівень СМ у хворих з наявністю ХНХ та Ож складав $(3,24 \pm 0,02)$ г/л, що було в середньому в 6,2 рази вище відповідного показника норми. Отримані дані свідчать про наявність в хворих на ХНХ, сполучений з Ож, клініко-біохімічного синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації (СМІ).

4. У пацієнтів з Ож також виявлені клініко-лабораторні прояви СМІ, що документується підвищенням рівня СМ у сироватці крові, при цьому найбільш значуще збільшення концентрації СМ у сироватці спостерігається у період загострення хронічного процесу у ЖМ, при наявності фонового Ож. Дійсно, кратність збільшення вмісту СМ у сироватці крові хворих на Ож складає 5,4 рази стосовно норми, у хворих на ХНХ у фазі загострення при відсутності фонового Ож – 4,9 рази, та при наявності коморбідної патології у вигляді ХНХ на тлі Ож – 6,2 рази відносно нормального значення даного показника. Отже, найбільша інтенсивність СМІ відмічається при наявності сполученої (коморбідної) патології у вигляді ХНХ, поєданого з Ож.

5. При проведенні загальноприйнятого лікування та медичної реабілітації обстежених хворих відмічається поступове зменшення вмісту СМ у сироватці крові, причому протягом 6 місяців диспансерного обстеження кратність зниження концентрації СМ у хворих з Ож складала 2,6 рази, ХНХ при відсутності фонового Ож – 3,3 рази; у пацієнтів, в яких загострення ХНХ відмічалось на тлі Ож кратність зниження концентрації СМ у крові за цей період складало 2,8 рази. При цьому на момент завершення диспансерного спостереження у хворих з наявністю коморбідної патології у вигляді ХНХ, сполученого з Ож рівень СМ у крові зберігався в середньому в 2,2 рази вище норми, що свідчить про недостатню ефективність загальноприйнятих підходів до лікування хворих з такою сполученою патологією.

6. Виходячи з отриманих даних, перспективою подальших досліджень є вивчення можливої ефективності метаболічно активних препаратів, спрямованих на зниження вмісту СМ у крові, та, таким чином, відновлення метаболічного гомеостазу в обстежених хворих зі сполученою патологією у вигляді ХНХ, поєданого з Ож.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Боброннікова Л.Р. Патогенетичні механізми хронічного безкам'яного холециститу / Л.Р. Боброннікова, В.М. Хворостинка, І.А. Ільченко // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – №2 (8). – С. 88 – 89.
2. Громашевская Л.Л. “Средние молекулы” как один из показателей “метаболической” интоксикации в организме / Л.Л. Громашевская // Лаборат. диагностика. – 1997. – №1. – С. 11–16.
3. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 2006. – №1 (35). – С. 3 – 13.
4. Грузева Т.С. Ожирение как глобальная проблема гражданского здоровья / Т.С. Грузева, Г.В. Иншакова // Главный врач. – 2008. – № 11. – С. 34–36.
5. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / Под ред. И.В. Маева. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 96 с.
6. Кононов В.М. Показники перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з ожирінням / В.М. Кононов // Проблеми екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків. – 2009. – Вип. 9 (96). – С. 219–225.
7. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С.56–58.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабиц. – Киев: Моррион, 2000. – 320 с.
9. Москаленко В.Ф. Заболевания гепатобилиарной системы (распространенность, нерешенные проблемы) / В.Ф. Москаленко, Н.В. Харченко, М.В. Голубчиков: зб. наук. праць співр. КМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2000. – Вип. 9, Кн. 4. – С. 5 – 10.
10. Способ определения "средних молекул" / В.В. Николаичик, В.М. Моин, Кирковский В.В. [и др.] // Лабораторное дело. – 1991. – №10. – С. 13–18.
11. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інш.] – Київ, 2005. – 56 с.
12. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации // Под. ред. Л.Л. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
13. Харченко Н.В. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – №4. – С. 4–12.
14. Хворостинка В.Н. Патогенетические механизмы хронических холециститов / В.Н. Хворостинка, Л.Р. Боброннікова, І.А. Ільченко // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 3 (18). – С. 32 – 34.
15. Циммерман Я.С. Хронический холецистит и его клинические «маски»: диагностика и лечение / Я.С. Циммерман. – Пермь: изд-во ПГМА, 2006. – 76 с.
16. Brzezinski A. Weight control and the management of obesity: the role of physical activity / A. Brzezinski, E.M. Berry // Maturitas. – 2008. – Vol. 48. – P. 89–101.
17. Elwood D.R. Cholecystitis / D.R. Elwood // Surg. Clin. North. – 2008. – V. 88, № 6. – P. 1241–1252.
18. Nesland J.M. Chronic cholecystitis / J.M. Nesland // Ultrastruct. Pathol. – 2004. – V. 28, №3. – P. 121 – 123.
19. Weisell R.C. Body mass index as an indicator of obesity / R.C. Weisell // Pac. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 11. – P. 681–684.

Надійшла 21.11.2009 р.
Рецензент: проф. А.Д.Савенко