

Метаболические эффекты применения гиосцина бутилбромида при хроническом панкреатите

В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Н.Н. Щербина, Ф.А. Карев, Д.В. Егоров

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Резюме: Хронический панкреатит сопровождается нарушением липидного и углеводного обмена. Использование при хроническом панкреатите гиосцина бутилбромида приводит к регрессии клинических проявлений заболевания и нормализации липидного и углеводного обмена.

Ключевые слова: хронический панкреатит, гиосцина бутилбромид, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

Metabolic effects of use hyoscine butylbromide with chronic pancreatitis

V.B. Grinevich, E.I. Sas, N.N. Shcherbina, F.A. Karev, D.V. Egorov

Military Medical Academy, St. Petersburg

Summary: Chronic pancreatitis is accompanied by infringement lipid and carbohydrate exchange. Use at chronic pancreatitis hyoscine butylbromide leads to regress of clinical displays of disease and normalization lipid and carbohydrate metabolism.

Key words: chronic pancreatitis, hyoscine butylbromide, metabolic syndrome, insulin resistance.

Актуальность проблемы кислотозависимых заболеваний, к которым относятся язвенная болезнь (ЯБ), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), синдром Золлингера — Эллисона, хронический панкреатит (ХП) и функциональная диспепсия, обусловлена значительной распространенностью данной патологии, низкой выявляемостью и склонностью к часто рецидивирующему течению при неадекватном лечении.

Так, выявляемость ХП в структуре заболеваний органов пищеварения составляет 5,1–9% [1]. При этом следует отметить отчетливую тенденцию к росту первичной заболеваемости ХП, которая увеличилась в Европе с 4–8 случаев на 100 тыс. населения в год в 1998 г. до 25 случаев на 100 тыс. населения в 2007 г. [2]. В России распространенность ХП среди взрослых составляет 27,4–50 случаев на 100 тыс. населения [3]. Закономерным следствием этого стал двукратный рост числа больных острым и хроническим панкреатитом за последние 30 лет [4]. Данное обстоятельство обусловлено главным образом сохранением значимости основных этиологических факторов хронического панкреатита (злоупотребление алкоголем, широкая распространенность заболеваний желудка, двенадцатиперстной кишки и желчевыделительной системы), а также совершенствованием лабораторных и инструментальных методов его диагностики [5]. Прогрессиентность клинического течения хронического панкреатита подтверждается увеличением частоты случаев госпитализации больных с осложненным течением заболевания в хирургические стационары и возрастанием частоты развития панкреатогенного сахарного диабета [6]. С другой стороны, принципиально важно, что хронический панкреатит зачастую выступает в качестве предракового заболевания, с высокой вероятностью развития аденокарциномы поджелудочной железы [7]. Настораживает также рост показателей распространенности хронического панкреатита в России

среди лиц молодого возраста и подростков: за последние 10 лет уровень заболеваемости вырос в 4 раза [5, 8].

Не менее важным является тот факт, что при ХП ранние осложнения (гнойно-септические, кровотечения из изъязвлений пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, тромбоз в портальной системе, стеноз холедоха и двенадцатиперстной кишки) развиваются в 30 % случаев, поздние осложнения (стеаторея и другие признаки мальдигестии и мальабсорбции; энцефалопатия, анемия, локальные инфекции, артериопатия нижних конечностей, остеопороз) — в 70–85 % случаев, а летальность при осложнениях составляет до 5,5% [9]. Кроме того, 20-летний анамнез заболевания повышает риск развития рака ПЖ в пять раз.

Другой, социально-значимой проблемой клиники внутренних болезней, является совершенствование подходов к диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом, вследствие ранней инвалидизации и высокой смертности развивающихся в последствие сосудистых катастроф [1, 9]. В основе данной категории заболеваний, частым проявлением которых на уровне органов пищеварения является ХП [3, 8], лежит, как правило, первичное формирование нарушений углеводного обмена и дислипидемии атерогенного профиля. Между тем, вплоть до настоящего времени патогенетические взаимосвязи ХП и формирующихся метаболических нарушений остаются недостаточно изученными. Следует признать, что, несмотря на частое описание исследователями феномена инсулинорезистентности у больных с ХП, в большинстве случаев механизм его развития остается недостаточно изученным.

Таким образом, изучение состояния углеводного и липидного обмена у больных ХП и в этой связи разработка новых методов адекватной коррекции выявленных изменений являются остро необходимыми для

Средние показатели клинических проявлений у больных РФХП

Жалобы	Средний балл по ВАШ	
	РФХП ₁	РФХП ₂
Самочувствие	3,03±0,4	3,2±0,4
Активность	3,08±0,3	3,24±0,26
Боль в животе	3,05±0,6	2,95±0,35
Изжога	1,25±0,3	1,14±0,14
Отрыжка	1,56±0,2	1,35±0,2
Вздутие живота	2,23±0,3	2,3±0,3
Количество дефекаций в 1 сутки	3,12±0,22	3,04±0,24
Консистенция кала в баллах ^{*)}	3,18±0,24	3,6±0,3
Тошнота	0,69±0,11	0,7±0,1
Чувство горечи во рту	1,27±0,1	1,2±0,1
Аппетит	3,3±0,3	3,1±0,3

^{*)}Примечание: консистенция кала в баллах: 1 — плотная, 2 — «овечий стул», 3 — нормальная, 4 — кашицеобразная, 5 — жидкая

современной медицины и составляют предмет данного исследования.

Цель: изучение метаболических изменений у больных с хроническим панкреатитом на фоне приема селективного М-холинолитика гиосцина бутилбромида.

Материалы и методы. В анализируемую выборку были привлечены 105 пациентов с рецидивирующей формой хронического панкреатита (РФХП), средний возраст — 45,9±12,6 лет (43,2±13,5 года — у мужчин, 48,6±11,7 года — у женщин). Для обеспечения генетической однородности наблюдаемой группы в исследование включались только европеоиды. Были приняты следующие критерии исключения:

1) Наличие выраженной сопутствующей патологии: декомпенсация сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы, ХОБЛ с проявлениями дыхательной недостаточности, хроническая почечная недостаточность, хронические гепатиты различной этиологии, хроническая печеночная недостаточность.

2) Наличие тяжелой сопутствующей гастроэнтерологической патологии или осложнений заболеваний органов пищеварения, например, осложнений язвенной болезни (признаки кровотечения из ЖКТ, перфорация или пенетрация, стеноз антрального отдела желудка или пилородуоденальной зоны, малигнизация), органических поражений кишечника (опухоль, дивертикулез), воспалительных заболеваний кишечника (острые кишечные заболевания, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и пр.) на момент включения в исследование.

3) Длительное применение гепатотоксических препаратов, в том числе по жизненным показаниям.

4) Системные заболевания соединительной ткани.

5) Наличие другой сопутствующей патологии систем и органов, требующей приема стероидных гормональных препаратов.

6) Наличие аллергических реакций на компоненты препарата.

7) Наличие психических (эндогенных) расстройств (генерализованное тревожно-фобическое расстройство, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрения).

Больные с РФХП были разделены на 2 группы: основную — РФХП₁ (58 пациентов) в комплексной терапии которой в качестве секретолитического и спазмолитического препарата применялись гиосцина бутилбромид в суточной дозе 60 мг в 3 приема, а также полиферментные препараты в стандартной дозировке в течение 21 дня.

Группа сравнения РФХП₂ (47 пациентов) получала только стандартную терапию: спазмолитические (дротаверин), секретолитические (омепразол) и полиферментные препараты в стандартных дозировках. Соотношение мужчин и женщин в обеих группах было сопоставимо: основная — 54 (63,5%) мужчин и 31 (36,5%) женщин, а контрольная — 55 (56,7%) и 42 (43,3%), соответственно. В исследование вошел 51 пациент: 9 женщин и 42 мужчин, в возрасте 19–48 лет.

Все больные проходили стационарное обследование и лечение в клинике 2-ой кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии.

У всех больных в динамике исследованы следующие показатели:

- выраженность клинических проявлений болевого абдоминального и диспепсического синдромов (путем самонаблюдения с использованием балльного шкалирования (визуально-аналоговая шкала) при значениях: 0 — отсутствие симптома, 5 — максимальная его выраженность);

- биохимические (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин, щелочная фосфатаза, γ-глутаминтранспептидаза, амилаза, глюкоза, калий);

- липопротеиды сыворотки крови: общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), коэффициент атерогенности;

- уровни инсулина и кортизола;
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости;
- психологический статус;
- микробный пейзаж кала;
- оценка качества жизни по опроснику SF-36;
- электрогастроинтестинография для исследования миоэлектрической активности ЖКТ;
- трансэндоскопическая топическая экспресс-рН-метрия.

Результаты исследования и их обсуждение

В клинической картине больных хроническим панкреатитом превалировал болевой абдоминальный синдром (средний балл в группе РФХП₁ — 3,05±0,6 и РФХП₂ — 2,95±0,35 по ВАШ) (табл. 1). Среди диспепсических проявлений доминировали вздутие живота, послабление и учащение стула (средний балл по ВАШ в группе РФХП₁ — 2,23±0,3, 3,18±0,24, 3,12±0,22, и в группе РФХП₂ — 2,3±0,3, 3,6±0,3, 3,04±0,24 соответственно). Выраженность таких симптомов, как чувство горечи во рту и тошнота была незначительной в обеих группах (средние баллы по ВАШ — 1,27±0,1 и 0,69±0,11 соответственно в группе РФХП₁, и 1,2±0,1, 0,7±0,1 соответственно - в группе РФХП₂). Все больные данной группы отмечали снижение аппетита, ухудшение общего самочувствия, снижение активности.

Изучение липидного обмена у пациентов в обеих группах (табл. 2) демонстрирует значительные нарушения фактически всех показателей липидограммы. Так, содержание общего холестерина (ОХС) было выше референтных величин и составило у пациентов в группе РФХП₁ 8,3±1,8 ммоль/л и 8,4±1,1 ммоль/л — у больных группы РФХП₂. Коэффициент атерогенности (КА) при этом отражал динамику изменений ОХС: 4,9±1,0 — РФХП₁ и 5,1±1,1 — РФХП₂. Уровень триглицеридов сыворотки крови был максимальным у пациентов в группе РФХП₁ (2,9±0,7 ммоль/л), в то время как у больных из группы РФХП₂ он достигал 2,2±1,0 ммоль/л. Обращает на себя внимание прогрессирующий рост показателей ЛПНП, которые у пациентов обеих групп значительно превосходили норму (6,6±1,1 ммоль/л и 6,8±1,2 ммоль/л, соответственно).

Особый интерес в нашем исследовании представляло

состояние углеводного обмена и эндокринной функции поджелудочной железы. Как следует из данных, представленных в рис.1, уровень глюкозы и инсулина натощак не отличались достоверно в обеих группах. Необходимо отметить достоверное увеличение уровня инсулина в обеих группах по отношению к референтным величинам, что указывает на ранее формирование гиперинсулиемии у пациентов с РФХП. Учиывая показатели липидного обмена, можно говорить о развернутой картине метаболического синдрома у данной категории пациентов, что, безусловно, должно находить свое отражение в адекватных подходах к терапии данного состояния и должно учитываться врачами при выборе тактики ведения этих больных.

Эффективность терапии оценивали по скорости и выраженности регрессии клинических симптомов желудочной и кишечной диспепсии, а также болевого абдоминального синдрома. Как было установлено в процессе исследования, регрессия симптомов заболевания наблюдалась у пациентов обеих групп (рис. 2, 3). Однако в группе РФХП₁ наблюдалось достоверно более выраженное снижение интенсивности болевого абдоминального синдрома, купирование которого в группе РФХП₁ достигалось уже к 3–4 суткам терапии, в то время как у пациентов из группы РФХП₂ данные показатели оставались на более высоком уровне. Аналогичные изменения были отмечены в обеих группах по динамике выраженности тошноты, а также металлического привкуса во рту. При этом уменьшались либо исчезали жалобы на вздутие живота, урчание в кишечнике, а также восстанавливалась нормальная консистенция и частота стула (табл. 4).

Структурно-функциональное состояние панкреато-билиарной системы оценивали на основании анализа результатов ультразвукового исследования (табл. 5).

Как следует из представленных данных, наибольшие изменения претерпевают параметры, характеризующие моторно-эвакуаторную функцию желчевыделительной системы: уменьшается степень выраженности признаков дискинезии желчного пузыря, активируется сократительная функция желчного пузыря, о чем свидетельствуют уменьшение его размеров, улучшение пассажа желчи. Таким образом, дополнительное применение гиосцина бутилбромида в комплексной терапии РФХП сопровождается улучшением функционального состояния желчевыводящих путей.

Исследование динамики содержания ферментов подже-

Таблица 2

Показатели липидограммы у больных РФХП

Показатели (ммоль/л)	РФХП ₁	РФХП ₂
Общий холестерин	8,3±1,8	8,4±1,1
Триглицериды	2,9±0,7	1,9±0,8
Липопротеиды высокой плотности	1,2±0,4	0,8±0,3
Липопротеиды низкой плотности	6,6±1,1	6,8±1,2
Липопротеиды очень низкой плотности	1,3±0,3	1,4±0,3
Коэффициент атерогенности	4,9±1,0	5,1±1,1

Динамика показателей углеводного обмена у больных РФХП

	РФХП ₁		РФХП ₂	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,74±0,94	4,75±0,55	4,74±1,44	4,62±1,32
Инсулин (7,1-35,1)	29,15±9,05	27,55±6,4*	27,75±3,75	23±2,9*

* — различия с группой сравнения статистически значимы (p<0,05).

лудочной железы в плазме крови у больных РФХП (табл. 6) указывает на достоверное снижение уровня амилазы и трипсина на фоне лечения в обеих группах. В то же время обращает на себя внимание более значимый прирост ингибитора трипсина в группе РФХП₁ по отношению к группе РФХП₂.

При оценке динамики показателей качества жизни, которые изначально были снижены практически у всех пациентов, отмечалось статистически значимое улучшение, как в первой, так и во второй группах таких характеристик, как ВР — интенсивность боли, GH — общее состояние здоровья (рис.4). В 1-ой группе больных, кроме того, отмечено достоверное улучшение по показателю VT — жизненная активность и МН — психическое здоровье.

Положительная клиническая динамика, улучшение качества жизни отмечались на фоне следующих метаболических изменений.

В исследовании проводили расчет показателя инсулинорезистентности НОМА-IR (модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности) по формуле: (инсулин натощак, мЕд/мл)×(глюкоза натощак, моль/л)/22,5. На рис. 5 представлена динамика показателя НОМА-IR на фоне лечения. Отмечается достоверное уменьшение данного показателя у пациентов из группы РФХП₁, что свидетельствует о снижении периферической инсулинорезистентности, в то время как у пациентов в группе РФХП₂ данный пока-

затель имел лишь тенденцию к снижению.

Двухнедельная терапия гиосцина бутилбромидом приводила к достоверному снижению уровня кортизола в группе больных хроническим панкреатитом. Известно, что уровень кортизола повышается при боли, эмоциональном и психическом стрессе, поэтому снижение уровня кортизола на фоне положительной клинической динамики (прежде всего, купирования болевого абдоминального синдрома) можно расценить как физиологическую реакцию организма на устранение стрессорных факторов (табл. 7).

Анализ динамики показателей, характеризующих липидный обмен (табл. 8), позволил выявить у больных обеих групп снижение уровня общего холестерина и его атерогенных фракций. Однако у пациентов из группы РФХП₁ выявлено более значимое увеличение уровня холестерина ЛПВП и общего холестерина, а также тенденция к снижению уровня холестерина ЛПНП.

Обсуждение. В ходе проведенного исследования нам удалось выявить формирование развернутой картины метаболического синдрома у пациентов с рецидивирующей формой панкреатита, которое выражалось в развитии дислипотеидемии атерогенного профиля и гиперинсулинемии натощак, как проявлении инсулинорезистентности. Данные изменения, по-видимому, обусловлены изменением функционального состояния инсулярного аппарата

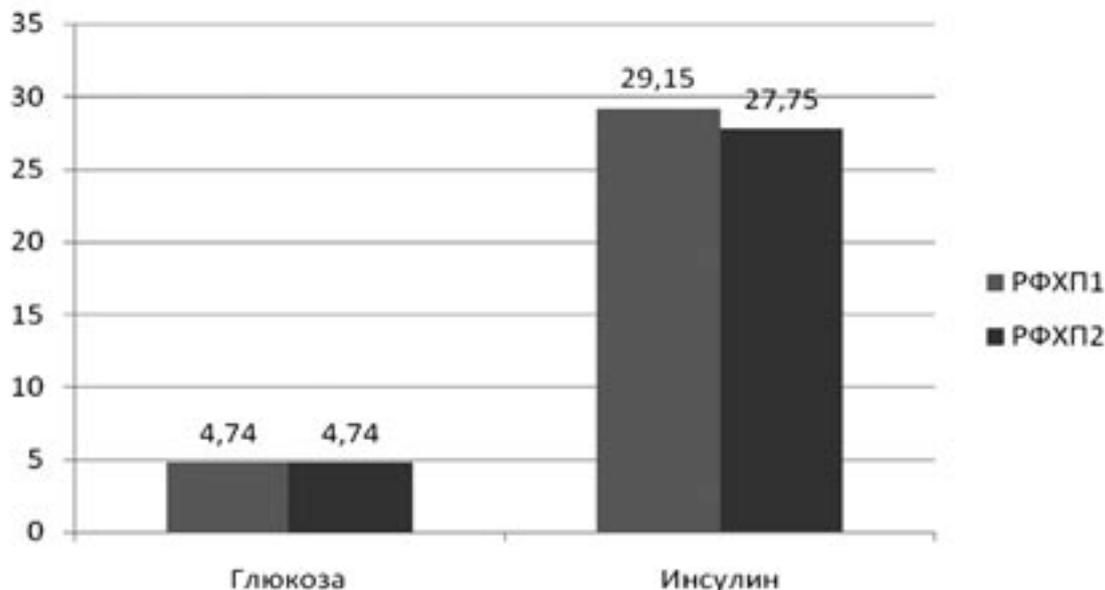


Рис. 1. Показатели уровня глюкозы и инсулина в обеих группах

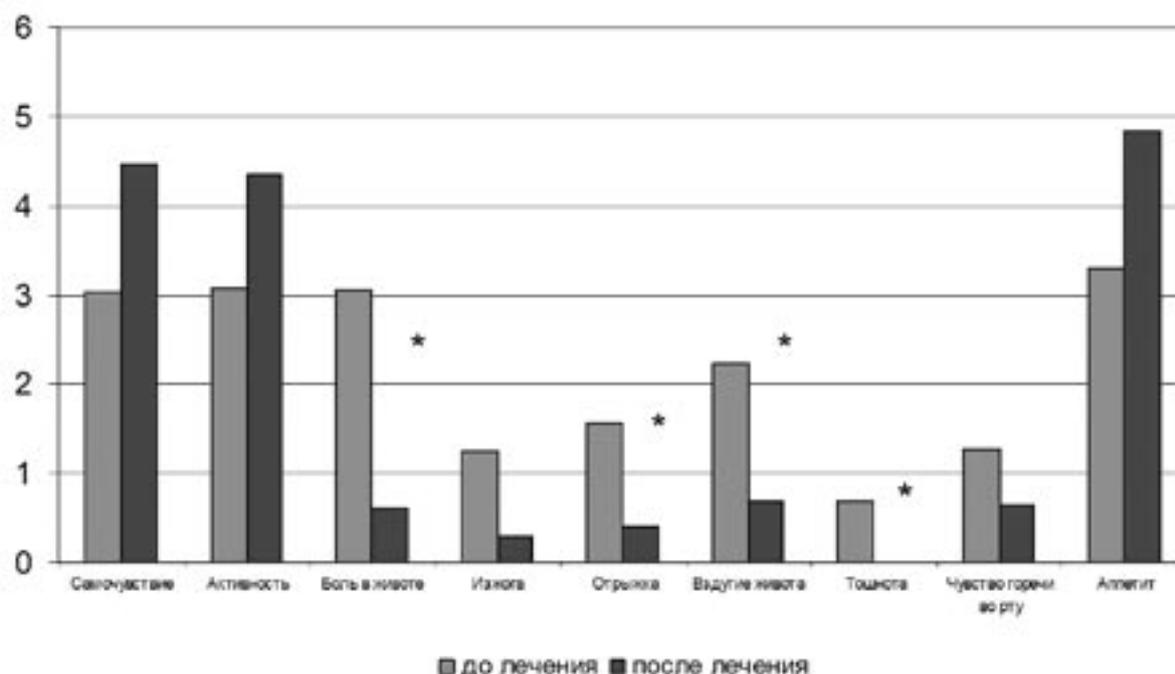


Рис. 2. Динамика клинических проявлений в группе РФХП₁ на фоне терапии при хроническом панкреатите
* — различия с группой сравнения статистически значимы (p<0,05).

поджелудочной железы. С другой стороны, выявленные метаболические изменения могут являться основой для формирования рецидивирующей формы хронического панкреатита и прогрессии заболевания [1].

Теоретическое признание принципов системности, целостности и гомеостатической обусловленности развития патологии все чаще вступает в противоречие с традиционным подходом, используемым в лечении. При этом со стороны практических врачей зачастую преобладают эмпирические или схематические попытки повлиять на внешние признаки заболевания путем назначения симптоматической терапии, обладающей, как правило, определенной нозоспецифичностью. Эти усилия, несмотря на ситуационную положительную эффективность, тем не менее, в большинстве случаев являются паллиативными, поскольку не обеспечивают нивелирования стойких нарушений гомеостаза, сопровождающих развитие прак-

тически любого патологического процесса. Между тем, организм человека обладает огромным энергетическим и адаптационно-компенсаторным потенциалом, мобилизация которого является стержневым фактором в достижении положительного прогноза течения заболевания. Таким образом, формируется точка зрения о необходимости разработки новых методов лечения, имеющих метаболическую направленность и оказывающих позитивное влияние на ключевые метаболические процессы, участвующие в поддержании гомеостаза.

Анализ клинических и метаболических изменений позволил определить, что оптимальным методом коррекции как двигательных нарушений, так и нарушений углеводного и липидного видов обмена у больных с рецидивирующей формой хронического панкреатита явилось включение в состав базовой терапии селективного М-холинолитика гиосцина бутилбромида.

Таблица 4.

Динамика регрессии клинических проявлений диспепсического и абдоминального синдромов у больных с хроническим панкреатитом

Клинические симптомы, баллы	РФХП ₁		РФХП ₂	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боль	3,08±0,3	1,6 ± 0,4 *	2,95±0,35	2,0 ± 0,5
Тошнота	0,69±0,11	—*	0,7±0,1	0,2 ± 0,05
Вздутие живота	2,23±0,3	1,1 ± 0,3	2,3±0,3	1,3 ± 0,5
Металлический привкус во рту	1,27±0,1	0,4 ± 0,1 *	1,2±0,1	0,9 ± 0,4
Нарушение консистенции кала	3,18±0,24	1,3 ± 0,5*	3,6±0,3	2,4 ± 0,6

* — различия с группой сравнения статистически значимы (p<0,05).

Таблица 5.

Динамика показателей структурно-функционального состояния анкреатобилиарной системы у больных с хроническим панкреатитом

Сонографические характеристики (в см)	РФХП ₁		РФХП ₂	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Размер пузыря продольный	6,41±0,31	6,35±0,21	6,42±0,32	6,40±0,24
Размер пузыря поперечный	2,70±0,10	2,65±0,12	2,75±0,22	2,70±0,14
Размер головки поджелудочной железы	2,5±0,23	2,3±0,24	2,5±0,25	2,4±0,12
Размер тела поджелудочной железы	2,2±0,13	2,1±0,33	2,2±0,25	2,1±0,15
Размер хвоста поджелудочной железы	1,7±0,20	1,3±0,10	1,7±0,23	1,5±0,13
Признаки дискинезии, баллы	18,3±1,5	15,4±0,7 *	18,7±0,9	17,8±0,5

* — различия с группой сравнения статистически значимы (p<0,05).

Таблица 6.

Динамика содержания ферментов поджелудочной железы в плазме крови у больных с хроническим панкреатитом

Показатель	РФХП ₁		РФХП ₂	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Амилаза, г/ч×л	47,8±2,4	37,7±2,5 *	48,6±3,2	36,7±3,6 *
Липаза, МЕ/л	25,3±5,8	22,4±6,1	24,2±5,9	23,0±6,6
Трипсин, нмоль/с×л	64,3±7,5	44,8±2,8 *	62,5±5,5	46,7±8,2 *
Ингибитор трипсина, ммоль/ч×л	17,4±3,1	26,3±2,3	16,3±3,3	23,3±5,3

* — различия с группой сравнения статистически значимы (p<0,05).

Положительное влияние гиосцина бутилбромид на состояние углеводного обмена обусловлено блокирующим действием на М₃-холинорецепторы, поскольку было установлено, что секрецию инсулина регулируют М₁ и М₃-мускариновые рецепторы [8]. Таким образом, гиосцина бутилбромид регулирует секрецию инсулина, что подтверждается результатами нашего исследования, тем самым, опосредованно воздействуя на гомеостаз глюкозы и морфогенез липидов.

Заключение

Селективный, преимущественно М₃-холинолитический, эффект гиосцина бутилбромид сопровождается

положительной динамикой показателей углеводного и жирового обменов у больных с хроническим панкреатитом. При этом отмечено статистически достоверное снижение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, уровня триглицеридов и холестерина, что сочеталось со снижением уровня кортизола (p<0,05). В совокупности со спазмолитическим и секретолитическим эффектами препарата данные изменения благотворно отражаются на клиническом течении заболевания и достоверно способствуют сокращению сроков регрессии болевого абдоминального и диспепсического синдромов.

Таблица 7.

Динамика уровня кортизола на фоне терапии

Показатель	РФХП ₁		РФХП ₂	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Кортизол	456,53±68,99	382,61±60	482,09±23,95	399,54±35,93*

* — различия с группой сравнения статистически значимы (p<0,05).

Таблица 8.

Динамика среднего содержания липопротеидов и глюкозы в сыворотке крови у больных с хроническим панкреатитом

Показатели, мг/дл	РФХП ₁		РФХП ₂	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Триглицериды	112,5±16,1	92,3±15,4	115,3±18,7	101,5±16,1
Холестерин	147,5±8,6	120,2±11,4*	148,4±7,2	142,3±8,6
ХС-ЛПНП	87,0±8,4	72,5±9,9	85,4±7,2	81,1±9,7
ХС-ЛПВП	40,4±2,4	47,5±3,2	42,2±3,6	44,5±3,8
Коэффициент атерогенности	5,7±1,2	3,3±1,3*	5,6±1,3	4,1±1,4

* — различия с группой сравнения статистически значимы (p<0,05)

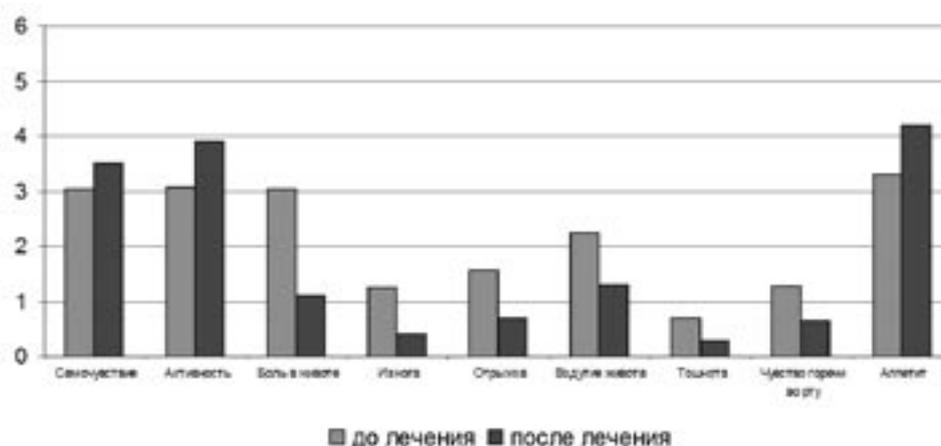


Рис 3. Динамика клинических проявлений в группе РФХП₂ на фоне терапии при хроническом панкреатите

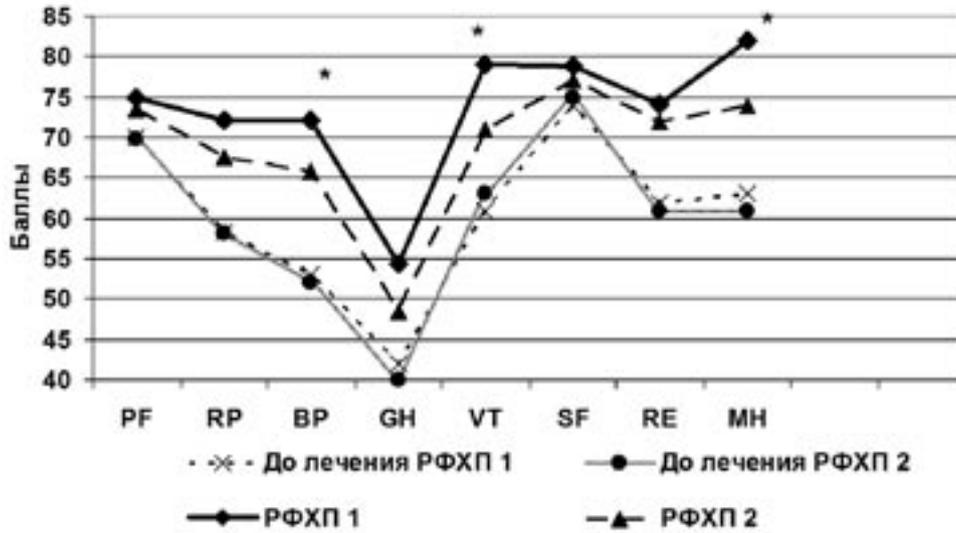


Рис 4. Динамика качества жизни у больных хроническим панкреатитом на фоне приема гиосцина бутилбромида
* — различия с группой сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

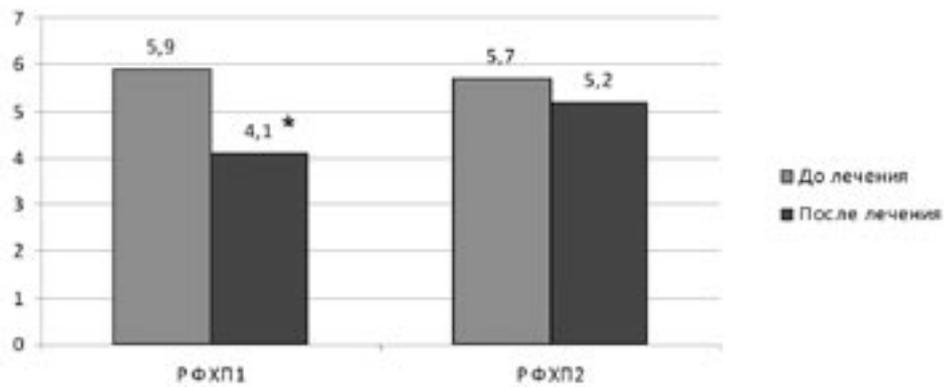


Рис 5. Динамика индекса НОМА IR на фоне лечения гиосцином бутилбромидом больных хроническим панкреатитом
* — различия с группой сравнения статистически значимы ($p < 0,05$)

Литература

1. *Гриневич В. Б., Ласый В. П., Сас Е. И. и др.* Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения: значение для теории и практики. *Российский кардиологический журнал*. – М. – 2003. – N1. – с. 74–80.
2. *Егорова Е.Г., Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б.* Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога. *Русский медицинский журнал*. – 2005. – том 13, № 26. – с.1706–1712.
3. *Латина Т.Л.* Лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. *Русский медицинский журнал*. – 2001 г. – том 9. – № 13–14. – с. 602–607.
4. *Fontaine K.R., Cheskin L.J., Barofsky I.J.* *Fam. Pract.* 1996 Sep;43 (3):265–70.
5. *Лопаткина Т.Н.* Хронический панкреатит. *Новый медицинский журнал*. –1997. – №2. – с.7–11.
6. *Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А.* Хронический панкреатит. – М. – Изд-во «Медицина». – 2005. – с. 11–13.
7. *Seidell J.C., Flegal K.M.* Assessing obesity: classification and epidemiology. *Br. Med. Bull.* 1997; 53: 238–52.
8. *Хазанов А.И.* Хронический панкреатит. Новое в этиологии, патогенезе, диагностике. Современная классификация. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. – М. – 1997. – №1. – с.56–62.
9. *Renuka T.R., Robinson R., Paulose C.S.* *Neurochem. Res.* 2006 Mar; 31(3):313–20. Epub 2006. – May 3.