

влияние на них пробиотиков, метаболитов, необходимых для их роста и развития, пробиотиков-продуцентов различных метаболитов и антибактериальных веществ (энтероцинов), изменяющих «чувство кворума», сейчас находятся в центре внимания многих исследователей. Стало очевидным, что поддержание микробиологического статуса организма человека (надорганизма) – одно из решающих условий здоровья, а исходя из установленных свойств микробиоты, можно считать, что дисбиоз – закономерное следствие любой патологии, а в ряде случаев и ее причина. Подтверждением справедливости этого утверждения является анализ изменения структуры заболеваемости за истекшее столетие: от инфекционной патологии к так называемой терапевтической, всплеск которой совпал с началом применения антибиотиков, изменивших микробиоту, ее регуляторные влияния и, как следствие, структуру и функции различных органов. Это позволило нам сформулировать представление о так называемых «терапевтических инфекциях»: слабовирулентной и слабопатогенной микрофлоре, сосуществующей с организмом хозяина на принципах комменсализма или мутуализма, но при наличии дополнительных факторов риска способной приводить к различным терапевтическим заболеваниям. Таким образом, патологию внутренних органов мы рассматриваем как следствие нарушений коопе-

ративного взаимодействия микробиоты, транзитной микрофлоры и организма хозяина.

С позиций многомерной биологии последовательность событий при формировании заболеваний, этапы диагностики, лечения и профилактики можно представить следующим образом: гены (человека и его микробиоты) – ДНК – РНК – белки-метаболиты – биохимические и физиологические процессы – болезни – индивидуальное лечение – профилактика (рис. 5).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вернадский В.И.* Биосфера и ноосфера. М.: «Айрис-Пресс», 2003. – 572 с.
2. *Дисбиоз кишечника.* Руководство по диагностике и лечению / Под ред. проф. Е.И. Ткаченко, проф. А.Н. Суворова. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 238 с.
3. *Олескин А.В.* Нейрохимия, симбиотическая микрофлора и питание (биополитический подход) // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2009. – № 1. – С. 8–16.
4. *Шендеров Б.А.* Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: «ДеЛи принт», 2008. – 318 с.

Стеатоз поджелудочной железы. Подходы к терапии

В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, К.В. Матюшенко

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Распространенность ожирения и избыточной массы тела геометрически увеличивается с каждым десятилетием. Так, частота ожирения (ИМТ > 30) в США достигает 34% населения, а связь данной патологии с сердечнососудистыми, онкологическими и эндокринологическими заболеваниями делает ее ведущей проблемой здравоохранения [1, 2]. Наличие избыточной массы тела и метаболических нарушений подразумевает сочетанное поражение печени (с развитием неалкогольной жировой болезни), сердца, билиарного тракта, а также поджелудочной железы (с развитием стеатоза) [4]. Последний был описан в 1933 году Ogilvie, который отметил двукратное увеличение встречаемости стеатоза поджелудочной железы при аутопсиях у лиц с избыточной массой тела [5]. Olsen et al. наблюдали значительное увеличение частоты стеатоза поджелудочной железы с возрастом, а также ассоциацию с сахарным диабетом типа 2 и распространенным атеросклерозом [6].

Внедрение современных методов визуализации, таких как УЗИ, КТ и МРТ, подтвердило сопряженность избыточного веса, сахарного диабета и стеатоза поджелудочной железы. Однако ожирение не является единственным фактором, обуславливающим развитие этого заболевания. Как правило, необходимыми условиями развития являются также метаболические и воспалительные изменения в железе. Используемые часто в литературе такие синонимы, как липоматоз, ожирение поджелудочной железы, жировая инфильтрация, а также неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы и неалкогольный стеатопанкреатит (перекликаясь с аналогичными заболеваниями печени), не приводят к пониманию сущности процесса [7]. Smits M.M. и van Geenen E.J.M. подразумевают под липоматозом преимущественное распределение жира в адипоцитах поджелудочной железы, что предопределяет возможность обратного развития процесса при устранении факторов развития (избыточный вес, нарушения углеводного и липидного обмена) [8]. Различные факторы, приводящие к развитию воспалительных изменений с последующей гибелью ацинарных клеток и заменой их адипоцитами, способствуют формированию жировой дистрофии (замене – fatty replacement). Стеатоз является более широким понятием, который включает паренхиматозное распределение жира (в ацинарных и островковых клетках), а также липоматоз поджелудочной железы, в том числе возникший на фоне воспалительных изменений (рис. 1). В свою очередь термин неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы предопределяет связь данного состояния с ожирением и другими компонентами метаболического синдрома, исключая врожденную патологию. Более того, некоторые исследователи считают, что неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы должна стать наравне с неалкогольной жировой болезнью печени составной частью метаболического синдрома. В пользу данного мнения свидетельствует достоверный рост числа пациентов с инсулинорезистентностью на фоне стеатоза поджелудочной железы. В данном контексте рассматривается сопряженность стеатоза и дисфункции инсулярного аппарата на фоне оказываемого триглицеридами липотоксического воздействия. Рассматривается также возможность оказания паракринного воздействия адипоцитами на инсулярный аппарат поджелудочной железы, и

в данном контексте мы вправе ожидать новых исследований по ассоциации стеатоза поджелудочной железы, уровня адипоциткинов и инкреторной функции pancreas [9].

Другой клинически значимой стороной стеатоза поджелудочной железы является возможность развития экзокринной недостаточности. С одной стороны, явления мальдигестии и мальабсорбции у данной категории пациентов могут рассматриваться как вторичные. Однако Dupont C. et al. наблюдали снижение экзокринной функции поджелудочной железы в детском и подростковом возрасте на фоне стеатоза поджелудочной железы, объясняя это негативным паракринным воздействием адипоцитов на функциональное состояние ацинарных клеток. Проведение секретинного теста у пациентов со стеатозом поджелудочной железы выявляло прогрессивное снижение ее экскреторной функции на фоне отсутствия адекватного лечения, что косвенно подтверждало угнетение функциональной активности панкреатоцитов на фоне жировой дистрофии [10].

Длительно некорректируемая относительная внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы приводит к нарушению микробно-тканевого комплекса кишечника, который становится индуктором системной воспалительной реакции.

Другой причиной развития воспалительной реакции в поджелудочной железе является билиарно-панкреатический рефлюкс, развивающийся на фоне дисфункции сфинктера Одди [11]. С другой стороны, моторно-секреторные нарушения дуоденопанкреатобилиарной зоны приводят к формированию дисбиотических изменений кишечника.

Таким образом, нивелирование моторно-секреторных нарушений дуоденопанкреатобилиарной зоны, а также восстановление микробно-тканевого комплекса кишечника составляют основу терапии стеатоза поджелудочной железы и, одновременно, первичной профилактики хронического панкреатита. В связи с этим неотъемлемым звеном в терапии стеатоза поджелудочной железы является использование спазмолитических препаратов с целью разрешения дисфункции сфинктера Одди и гипертензии главного панкреатического протока. Препаратом выбора в данном случае следует рассматривать гиосцина бутилбромид

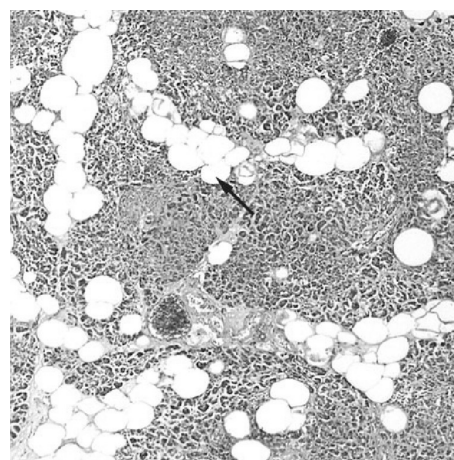


Рис. 1. Гистологическая картина стеатоза поджелудочной железы (Smits M.M. & van Geenen E.J.M., 2011).

(«Бускопан®»). Обладая селективным М₃-холинолитическим эффектом, гиосцина бутилбромид при приеме внутрь связывается с мускариновыми рецепторами, расположенными на висцеральных гладких мышцах ЖКТ, препятствуя взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина. Таким образом, работая на первом этапе развития спазма (активация М-холинорецепторов мышечного волокна), бускопан вызывает быстрый спазмолитический эффект, который и обуславливает быстрое наступление клинического эффекта. При этом препарат не оказывает прямого анальгетического воздействия, что принципиально важно при параллельном проведении дифференциального поиска. Низкое всасывание из ЖКТ предопределяет отсутствие побочных нейротропных и системных антихолинергических эффектов (даже в дозах, превышающих лечебную – 600 мг) [13, 14]. В то же время наличие секретолитического эффекта позволяет ему влиять на секретинный и гастриновый механизмы стимуляции гидрокинетической секреторной составляющей поджелудочной железы, снижая, таким образом, внутрипротоковое давление. Не менее важным является способность гиосцина бутилбромида опосредованно через М₃-холинорецепторы регулировать секрецию инсулина, оказывая положительное метаболическое воздействие, что является неотъемлемым атрибутом комплексной терапии стеатоза поджелудочной железы [15].

Вторым компонентом терапевтической схемы является адекватная полиферментная терапия. С этой целью используются современные полиферментные препараты, позволяющие за счет инактивации рилизинг-пептида, снижения синтеза холецистокинина создавать условия «функционального покоя» для ПЖ.

Следующим компонентом комплексной терапии стеатоза ПЖ представляются препараты, восстанавливающие собственно микробный состав кишечника. Предпочтение отдается препаратам с пребиотическим действием. Среди них безусловным лидером являются пребиотические комплексы с доказанной клинической эффективностью – «Эубикор» [16]. Использование их в составе комплексной терапии больных хроническим панкреатитом позволяло значительно снизить сроки купирования болевого абдоминального и диспепсического синдромов, а также сроки госпитализации за счет нормализации функционального состояния микробно-тканевого комплекса кишечника и нивелирования системной воспалительной реакции. Суммарным результатом этого воздействия была нормализация углеводного и липидного видов обмена, что позволяло за счет нивелирования основных патогенетических факторов снижать частоту рецидивирования заболевания [17].

С учетом патогенетического значения метаболических изменений у пациентов со стеатозом ПЖ данный факт приобретает особое значение, поскольку коррекция выявленных нарушений

является непременным атрибутом комплексной терапии как собственно стеатоза, так и метаболического синдрома в целом.

Таким образом, изучение составляющих метаболического синдрома у пациентов со стеатозом ПЖ и разработка в связи с этим новых методов адекватной коррекции выявленных изменений являются остро необходимыми для современной медицины и составляют предмет данного исследования.

Материалы и методы

В состав анализируемой выборки были привлечены 82 пациента с функциональным нарушением сфинктера Одди по билиарному типу (ФНСО) и имеющим ИМТ ≥ 30. Средний возраст больных составил (43,9 ± 5,6) года – (40,1 ± 5,1) года для мужчин, (44,6 ± 4,3) года для женщин). В процессе обследования у пациентов был установлен сопутствующий диагноз стеатоза ПЖ. Больные с ФНСО были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. Основная группа представлена 48 пациентами (ФНСО₁), в комплексной терапии которых использовался гиосцина бутилбромид (бускопан) в точной дозировке 60 мг, полиферментная терапия (75 000 по липазе в сутки), пребиотический комплекс «Эубикор» 6 саше в сутки, длительность терапии составила 4 недели.

В группе сравнения ФНСО₂ (34 пациента) терапия была стандартной (спазмолитические, секретолитические и полиферментные препараты).

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

У всех больных в динамике исследовались 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 – АСТ, АЛТ, билирубин, ЩФ, ГГТП, амилаза, глюкоза, калий, гликозилированный гемоглобин, фруктозамин;
- фенотипирование липопротеинов сыворотки крови – общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, коэффициент атерогенности (КА);
- гормональные (определение уровня инсулина);
- ЭКГ, ЭКТГ-60;
- УЗИ органов брюшной полости;
- психологический статус;
- микробный пейзаж кала;
- оценка качества жизни по опроснику SF-36;
- трансэндоскопическая топическая экспресс-рН-метрия.

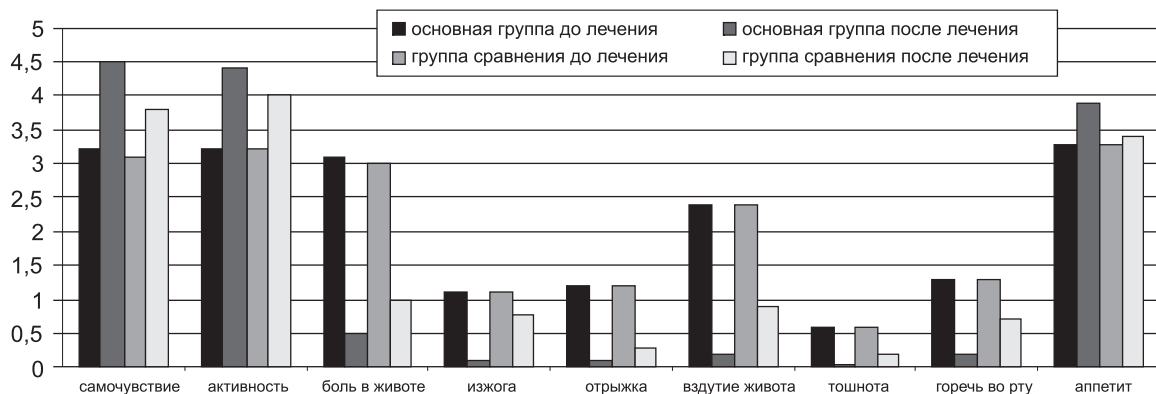


Рис. 2. Динамика клинической симптоматики на фоне лечения.

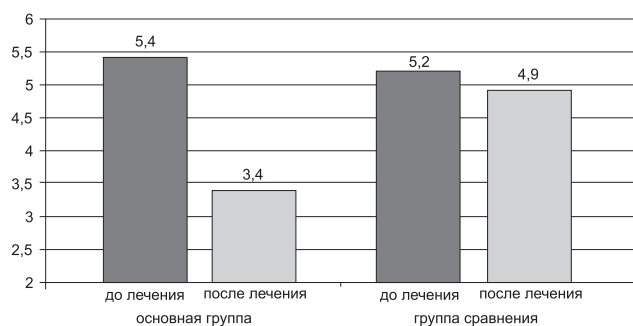


Рис 3. Динамика индекса НОМА-IR на фоне лечения гиосцина бутилбромидом больных хроническим панкреатитом.

Результаты исследования и их обсуждение

Поскольку причиной обращения пациентов явилось функциональное нарушение сфинктера Одди, в клинической картине превалировал болевой абдоминальный синдром (средний балл в группе ФНСО₁ – 3,1 ± 0,6, в группе ФНСО₂ – 3,0 ± 0,3 по ВАШ). Среди диспепсических проявлений доминировало вздутие живота, а также послабление стула (средний балл по ВАШ в группе ФНСО₁ – 2,2 ± 0,3, 2,1 ± 0,2, в группе ФНСО₂ – 2,3 ± 0,3, 2,0 ± 0,2 соответственно). Выраженность таких симптомов, как чувство горечи во рту и тошнота была незначительной в обеих группах (средние баллы по ВАШ – 1,2±0,1 и 1,1±0,2 соответственно в группе ФНСО₁, 1,2±0,1, 1,0±0,1 соответственно в группе ФНСО₂). Все больные данной группы отмечали снижение аппетита, ухудшение общего самочувствия, снижение активности.

На фоне лечения в основной группе отмечалось статистически достоверное улучшение всех показателей визуально-аналоговой шкалы, в то время как в группе сравнения достоверное увеличение активности и улучшение самочувствия зафиксированы на фоне купирования болевого абдоминального синдрома и таких проявлений диспепсического симптома, как изжога и чувство горечи во рту (рис. 2).

Эффективность спазмолитической терапии оценивалась по показателям тонуса кишечной стенки. Применение гиосцина бутилбромида приводило к статистически значимому снижению тонуса желудка, двенадцатиперстной и тощей кишки, что обеспечивало увеличение функционального объема желудка и тощей кишки, а также способствовало увеличению площади пищеварения. Кроме того, в процессе лечения устранялись дуоденальная гипертензия и дуоденостаз за счет снижения тонуса двенадцатиперстной кишки. Необходимо отметить, что такой спазмолитический эффект гиосцина бутилбромида развивался только в верхних отделах ЖКТ, тогда как в толстой и подвздошной кишках его действие было минимальным.

В группе больных, получавших стандартную терапию, спазмолитический эффект развивался во всех отделах, кроме двенадцатиперстной кишки, однако достоверно значимого спазмолитического воздействия выявлено не было. Следует предположить, что отсутствие релаксирующего воздействия на кишечную стенку двенадцатиперстной кишки не способствует ликвидации дуоденальной гипертензии и дуоденостаза и, как следствие, создает предпосылки для более длительного поддержания панкреатической дисфункции.

В исследовании производили расчет показателя инсулинорезистентности НОМА-IR. На рис. 3 представлена динамика показателя НОМА-IR на фоне лечения. Отмечается достоверное уменьшение данного показателя у пациентов основной группы, что свидетельствует о снижении периферической инсулинорезистентности, в то время как у пациентов в группе сравнения данный показатель имел лишь тенденцию к снижению.

Анализ динамики показателей, характеризующих липидный обмен (табл. 1), позволил выявить у больных обеих групп на фоне лечения снижение уровня как общего холестерина, так и его атерогенных фракций. Однако у пациентов из основной группы выявлено достоверное снижение уровня общего холестерина и коэффициента атерогенности (КА).

Как следует из табл. 2, результаты микробиологического исследования кала показали, что комплексная терапия с использованием бускопана и эубиора способствует росту облигатной микрофлоры кишечника (бифидум- и лактобактерий), типичной кишечной палочки, а также снижению содержания и элиминации клостридий, стафилококков и грибов рода *Candida* по сравнению с больными группы сравнения.

В ходе проведенного исследования нам удалось выявить формирование развернутой картины метаболического синдрома у пациентов со стеатозом поджелудочной железы, которое выражалось в развитии дислипотеинемии атерогенного профиля, гиперинсулинемии натощак, абдоминальном ожирении. Данные изменения, по-видимому, обусловлены изменением функционального состояния инсулярного аппарата поджелудочной железы. С другой стороны, выявленные метаболические изменения являются основой для формирования и прогрессии стеатоза поджелудочной железы.

Выводы

Анализ патогенетических параллелей между стеатозом поджелудочной железы и метаболическим синдромом представляется в настоящее время одним из приоритетных направлений в гастроэнтерологии и клинике внутренних болезней. Длительное время стеатоз поджелудочной железы находился вне поля зрения гастроэнтерологов, что обусловлено маломанифестным течением заболевания, проявляющимся чаще всего функциональными или/и диспепсическими расстройствами. Изучаемая связь стеатоза поджелудочной железы и

Таблица 1. Динамика среднего содержания липопротеидов в сыворотке крови у больных в исследуемых группах

| Показатели | Группа сравнения | | Основная группа | |
|--|------------------|---------------|-----------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Общий холестерин, ммоль/л | 6,8 ± 0,6 | 5,2 ± 0,3* | 6,7 ± 0,5 | 6,1 ± 0,4 |
| Триглицериды, ммоль/л | 2,7 ± 1,0 | 1,3 ± 0,4 | 2,8 ± 0,7 | 1,9 ± 0,4 |
| Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л | 1,0 ± 0,2 | 1,2 ± 0,3 | 1,1 ± 0,2 | 1,2 ± 0,4 |
| Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л | 6,2 ± 1,2 | 4,8 ± 0,4 | 5,8 ± 1,1 | 5,4 ± 0,7 |
| Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л | 1,4 ± 0,2 | 1,0 ± 0,1 | 1,3 ± 0,2 | 1,1 ± 0,3 |
| Коэффициент атерогенности | 5,1 ± 0,5 | 3,7 ± 0,2* | 5,2 ± 1,0 | 4,1 ± 0,9 |

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

Таблица 2. Динамика микробиологического исследования у пациентов в исследуемых группах

| Группы микроорганизмов | Основная группа | | Группа сравнения | |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| | Концентрация микроорганизмов, КОЕ/г | | Концентрация микроорганизмов, КОЕ/г | |
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Бифидобактерии | $(5,2 \pm 0,7) \cdot 10^6$ | $(7,2 \pm 0,6) \cdot 10^{8*}$ | $(4,5 \pm 0,9) \cdot 10^6$ | $(7,1 \pm 0,7) \cdot 10^6$ |
| Лактобактерии | $(2,1 \pm 0,5) \cdot 10^7$ | $(7,8 \pm 1,2) \cdot 10^{9*}$ | $(6,2 \pm 0,3) \cdot 10^7$ | $(6,3 \pm 0,5) \cdot 10^8$ |
| Бактероиды | $(4,3 \pm 0,4) \cdot 10^5$ | $(5,8 \pm 0,4) \cdot 10^7$ | $(2,1 \pm 0,4) \cdot 10^7$ | $(3,1 \pm 0,4) \cdot 10^7$ |
| Пептострептококки | $(2,4 \pm 0,6) \cdot 10^3$ | $(6,0 \pm 0,6) \cdot 10^4$ | $(4,3 \pm 0,6) \cdot 10^2$ | $(2,2 \pm 0,6) \cdot 10^2$ |
| <i>E. coli</i> (lac +) | $(3,6 \pm 0,7) \cdot 10^5$ | $(7,8 \pm 0,8) \cdot 10^6$ | $(2,5 \pm 0,7) \cdot 10^5$ | $(5,1 \pm 1,1) \cdot 10^5$ |
| <i>E. coli</i> (lac -) | $(2,7 \pm 0,1) \cdot 10^6$ | $(1,3 \pm 0,1) \cdot 10^3$ | $(4,8 \pm 0,01) \cdot 10^6$ | $(5,0 \pm 0,01) \cdot 10^6$ |
| <i>E. coli</i> (гемолизирующие) | $(8,6 \pm 0,6) \cdot 10^3$ | – | $(4,7 \pm 0,7) \cdot 10^3$ | $(3,3 \pm 0,6) \cdot 10^3$ |
| Всего стафилококков | $(4,2 \pm 1,6) \cdot 10^5$ | $(1,3 \pm 0,7) \cdot 10^3$ | $(4,2 \pm 0,9) \cdot 10^5$ | $(4,4 \pm 0,9) \cdot 10^5$ |
| Клостридии | $(6,4 \pm 1,1) \cdot 10^4$ | $(1,2 \pm 0,3) \cdot 10^2$ | $(2,3 \pm 0,6) \cdot 10^4$ | $(1,3 \pm 0,4) \cdot 10^4$ |
| Энтерококки | $(4,9 \pm 0,6) \cdot 10^5$ | $(3,6 \pm 0,4) \cdot 10^6$ | $(4,2 \pm 0,7) \cdot 10^5$ | $(5,3 \pm 0,7) \cdot 10^5$ |
| Дрожжеподобные грибы | $(7,3 \pm 0,6) \cdot 10^4$ | $(1,7 \pm 0,2) \cdot 10^2$ | $(4,3 \pm 0,6) \cdot 10^4$ | $(6,2 \pm 0,5) \cdot 10^4$ |

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

развития сахарного диабета типа 2, атеросклероза, онкологической патологии генерирует поиск новых, современных методов как диагностики, так и лечения данной патологии. Метагеномные исследования, проводимые в настоящее время параллельно в нескольких глобальных проектах, охватывающих практически все континенты, позволили выявить связь между нарушениями микробно-тканевого комплекса кишечника и развитием ожирения. Обсуждается возможность перехода пациентов из одного энтеротипа в другой на фоне качественного изменения характера пищи. Применительно к проблеме стеатоза поджелудочной железы данный факт позволяет принципиально по-новому осмыслить патогенетическую значимость нарушений микробно-тканевого комплекса, а также значение пребиотической коррекции в комплексной терапии стеатоза поджелудочной железы.

В своей работе мы рассматривали один из вариантов комплексной терапии стеатоза поджелудочной железы, базирующийся на устранении моторно-секреторных, дисбиотических и метаболических нарушений. Рациональное использование препаратов с плейотропной эффективностью позволяет минимизировать лечебную схему.

Восстановление микробно-тканевого комплекса кишечника путем введения в состав комплексной терапии стеатоза поджелудочной железы гиосцина бутилбромида (бускопана) и пребиотического комплекса (зубикора) способствует не только купированию клинических проявлений заболевания в виде функциональных нарушений сфинктера Одди, но и нормализации показателей углеводного и липидного видов обмена. В основе этих эффектов лежат уменьшение выраженности хронического системного воспаления за счет подавления патогенной и условно патогенной микрофлоры кишечника, снижение выраженности инсулинорезистентности, а также реализация системного гомеостазующего потенциала микробно-тканевого комплекса кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L. et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008 // JAMA. – 2010. – Vol. 303. – P. 235–241.
2. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Sullivan L. et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 1867–1872.

3. Ogden C.L., Yanovski S.Z., Carroll M.D. et al. The epidemiology of obesity // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 2087–2102.
4. Van Geenen E.J. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease // Pancreas. – 2010. – Vol. 39. – P. 1185–1190.
5. Ogilvie R. The island of langerhans in 19 cases of obesity // J. Pathol. – 1933. – Vol. 37. – P. 473–481.
6. Olsen T.S. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight // Acta Pathol. Microbiol. Scand. – 1978. – Vol. 86A. – P. 367–373.
7. Lee Y. et al. Pancreatic steatosis: harbinger of type 2 diabetes in obese rodents // Int. J. Obes. – 2010. – Vol. 34. – P. 396–400.
8. Smits M.M., van Geenen E.J.M. The clinical significance of pancreatic steatosis // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 8. – P. 169–177.
9. Pinnick K.E. et al. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition // Obesity (Silver Spring). – 2008. – Vol. 16. – P. 522–530.
10. Mathur A. et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease // HPB (Oxford). – 2007. – Vol. 9. – P. 312–318.
11. Tytgat G.N. Hyoscine butylbromide – a review on its parenteral use in acute abdominal spasm and as an aid in abdominal diagnostic and therapeutic procedures // Curr. Med. Res. Opin. – 2008. – Vol. 24, No. 11. – P. 3159–3173.
12. Renuka T.R., Robinson R. and Paulose C.S. Increased insulin secretion by muscarinic M1 and M3 receptor function from rat pancreatic islets in vitro // Neurochem. Res. – 2006. – Vol. 31. – P. 313–320.
13. Renuka T.R., Savitha B., Paulose C.S. Muscarinic M1 and M3 receptor binding alterations in pancreas during pancreatic regeneration of young rats // Endocrine research. – 2005. – Vol. 31, No. 4. – P. 259–270.
14. Renuka T.R., Ani D.V., Paulose C.S. Alterations in the muscarinic M1 and M3 receptor gene expression in the brain stem during pancreatic regeneration and insulin secretion in weanling rats // Life sciences. – 2004. – Vol. 75, No. 19. – P. 2269–2280.
15. Гриневиц В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А. и др. Новые подходы к лечению хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 2. – С. 1–7.
16. Гриневиц В.Б., Сас Е.И., Карев Ф.А. и др. Метаболические эффекты селективного М-холинолитика (гиосцина бутилбромида) у больных с хроническим панкреатитом // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – № 10. – С. 2–7.
17. Гриневиц В.Б., Ласый В.П., Сас Е.И. и др. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения: значение для теории и практики // Рос. кардиол. журн. – 2003. – № 1. – С. 74–80.