

УДК 616.379-008.64-06

Д.С. ТАЮПОВА¹, Ф.В. ВАЛЕЕВА¹, Л.Р. САФИУЛЛИНА²¹Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49²Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Диабетический гастропарез

Таюпова Динара Салиховна — аспирант кафедры госпитальной терапии, тел.: +7-905-026-46-48, (843) 236-13-51,

e-mail: fdinara2012@mail.ru

Валеева Фариди Вадутовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, тел. (843) 236-13-51,

e-mail: val-farida@yandex.ru

Сафиуллина Лилия Рафкатовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики,

тел. (843) 233-34-88, e-mail: lsaf66@mail.ru

Диабетический гастропарез — это осложнение, которое развивается при сахарном диабете 1 и 2 типов, характеризуется патологией функции желудка, в результате которой происходит замедление опорожнения желудка при отсутствии механической обструкции. В обзоре представлены данные литературы о диабетическом гастропарезе за последние годы: эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение диабетического гастропареза. Выделены новые возможности ранней диагностики и целевой терапии.

Ключевые слова: диабетический гастропарез, сахарный диабет, патогенез.

D.S. FATTA KHOVA¹, F.V. VALEYEVA¹, L.R. SAFIULLINA²¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012²Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

Diabetic gastroparesis

Fattakhova D.S. — postgraduate student of the Department of Hospital Therapy, tel.: +7-905-0-26-46-48, (843) 236-13-51,

e-mail: fdinara@mail.ru

Valeyeva F.V. — D. Med. Sc., Professor of the Department of Hospital Therapy, tel. (843) 236-13-51, e-mail: val-farida@yandex.ru**Safiullina L.R.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Ultrasound Diagnostics, (843) 233-34-88, e-mail: lsaf66@mail.ru

Diabetic gastroparesis is a disorder that occurs in both type 1 and type 2 diabetes mellitus, characterized by abnormal gastric function resulting in delayed gastric emptying in the absence of mechanical obstruction. The article summarizes the literature data on diabetic gastroparesis published in the recent 10 years. The epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of diabetic gastroparesis are examined. The new opportunities for early diagnostics and targeted therapy are highlighted.

Key words: diabetic gastroparesis, diabetes mellitus, pathogenesis.

Введение

Диабетический гастропарез (ДГ) является известным осложнением сахарного диабета (СД), сообщение о котором впервые было опубликовано в 1958 г. В настоящее время гастропарез описывается как синдром, который характеризуется патологией функции желудка, в результате которой происходит замедление опорожнения желудка при отсутствии механической обструкции [1]. То, что первоначально считалось редким осложнением, которое возникает только при СД 1 типа, как теперь известно, возникает как при 1, так и при 2 типе СД, и встречается чаще, чем предполагалось ранее [2]. С повышением доступности неинвазивных методов исследования опорожнения желудка увеличились возможности диагностики, но при этом обнаружены

значительные пробелы в изучении патофизиологии заболевания, отношения между замедлением моторики желудка и тяжестью симптомов и, следовательно, эффективности методов лечения.

Эпидемиология диабетического гастропареза

Развитие ДГ все чаще рассматривается как серьезная проблема. Число госпитализаций по поводу ДГ увеличилось почти на 158% с 1995 до 2004 гг. Пациенты, поступившие с ДГ, требуют больше терапевтических процедур, имеют более длительный срок пребывания в больнице и требуют более высоких расходов. ДГ изначально был описан Kassandra P. в 1958 году как «gastroparesis diabetorum» у пациентов с СД 1 типа с задержкой опорожнения желудка [1]. Хотя ДГ традиционно ассоциируется с СД 1 типа с



плохим гликемическим контролем, он получает все большее распространение среди пациентов с СД 2 типа. Основываясь на обследовании 423 больных СД (94,8% СД 2 типа), было зарегистрировано высокое число случаев ДГ [2].

Диагностика данного осложнения требует измерения скорости опорожнения желудка. Тем не менее, с увеличением возможностей различного рода тестов по определению скорости опорожнения желудка в настоящее время стало хорошо известно, что существует множество пациентов с бессимптомной задержкой опорожнения желудка и ускоренным опорожением желудка. Последние общие исследования, в которых нарушение моторики желудка и типичные симптомы использовали как критерии диагностики, показали, что суммарная частота данной патологии составляет 4,8% при СД 1 типа и 1% при СД 2 типа, по сравнению с 0,1% контрольной группы [3].

ДГ — это заболевание, поражающее преимущественно молодых женщин, связано со значительной заболеваемостью и социальным воздействием [4]. В централизованном исследовании, в котором в течение шести лет наблюдали пациентов с гастропарезом, средний возраст начала заболевания был 34 года, 82% больных были женщины [5]. Причины преобладания гастропареза среди женщин остаются неизвестными. Время опорожнения желудка у женщин, больных СД, больше по сравнению со временем опорожнения желудка у мужчин, больных СД [7].

Патогенез

Функция опорожнения желудка требует скоординированных действий всех отделов желудка, проксимальных отделов тонкого кишечника, которые также участвуют в регуляции опорожнения желудка. Эвакуация пищи невозможна без гормонов и пептидов, которые высвобождаются в период нормального пищеварения. Это сложный процесс, при котором требуется взаимодействие внешней нервной системы, кишечной нервной системы, гладкой мускулатуры, интерстициальных клеток Кахала (ICC) и иммунных клеток. Можно выделить как сегментарную, так и общую функцию, и узнать больше о том, с какой функциональной частью желудка ассоциирован каждый из симптомов [7].

Доказано, что резкие колебания глюкозы крови изменяют скорость опорожнения желудка. Резкое увеличение в крови глюкозы уменьшает фундальный тонус, снижает сократительную способность средней и дистальной частей желудка, а также изменяет сократительную активность тонкой кишки. Было показано, что гипергликемия стимулирует локализованные сокращения привратника и ингибирует антральные сокращения, приводя к задержке опорожнения желудка [8]. Острая гипергликемия может вызвать миоэлектрические нарушения желудка, чаще всего «тахигастрию» (учащение желудочной перистальтики) [9]. Кроме того, гипергликемия также может ослаблять эффект прокинетики [10]. В противоположность гипергликемии, индукция острой гипогликемии ускоряет опорожнение желудка, даже у пациентов с большой длительностью СД и парезом желудка [11].

Общее снижение среднего уровня глюкозы несомненно имеет ключевое значение в лечении СД. Тем не менее, пациенты с одинаковыми значениями гликированного гемоглобина (HbA1c) и средними значениями глюкозы крови могут иметь различную

вариабельность гликемии в течение дня. Исследования в данной области показывают слабую корреляцию между вариабельностью гликемии и значением HbA1c [12]. Следовательно, периодический контроль только HbA1c не отражает всех важных составляющих гликемических расстройств.

Роль вариабельности гликемии в патофизиологических процессах при СД является предметом дебатов на настоящий момент. Monnier L. и соавторы [13] показали, что вариабельность гликемии влияет на развитие осложнений СД намного серьезнее, чем хроническая гипергликемия

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) — обширное рандомизированное контролируемое исследование, в котором участвовал 1441 пациент с СД 1 типа. Представленные в 1995 г. эти данные указывали на связь между ВГ и возникновением микрососудистых осложнений. При равных уровнях HbA1c пациенты на неинтенсивной терапии подверглись более высокому риску развития микрососудистых осложнений, чем пациенты на интенсифицированной терапии [14]. Kilpatrick E. и соавторы [15, 16] проанализировали данные DCCT, показывающие, что вариабельность гликемии крови имеет отношение к возникновению и развитию как нефропатии, так и нейропатии среди пациентов с СД 1 типа.

Bragd J. и соавторы также провели проспективное исследование 100 пациентов с СД 1 типа. Данные о заболеваемости и распространенности микро- и макрососудистых осложнений, а также полинейропатии, оценивались в течение 11-летнего периода. Связь между кратковременными изменениями глюкозы и развитием микрососудистых осложнений не была установлена, однако обнаружена связь между вариабельностью гликемии и развитием периферической полинейропатии [17].

Изменения в моторике желудка играют важную роль в гомеостазе глюкозы крови. Скорость опорожнения желудка является основным фактором, инициирующим развитие постпрандиального гликемического ответа как у здоровых индивидов, так и у пациентов с СД 1 типа или СД 2 типа, и задержка опорожнения желудка может привести к постпрандиальной гипогликемии у инсулинозависимых пациентов [11].

Автономная нейропатия является одним из первых отклонений, связанных с развитием ДГ. Дисфункция блуждающего нерва считается посредником некоторых острых реакций в ответ на гипергликемию, таких как снижение пилорической релаксации [18]. Морфологически было отмечено снижение количества как миелиновых, так и безмиелиновых волокон блуждающего нерва в моделях индуцированного СД у крыс [19]. Такие же изменения, как в парасимпатической нервной системе, были описаны в аксонах и дендритах предпозвоночных симпатических ганглиев [20].

Энтеральная нервная система состоит из почти ста миллионов нейронов, они расположены в подслизистой оболочке и могут работать автономно. Нормальная функция кишечника требует баланса между секрецией возбуждающих нейротрансмиттеров, таких как ацетилхолин и вещество P и тормозных передатчиков, таких как оксид азота (NO) и вазоактивный интестинальный пептид [21]. Количество NO и фермента, ответственного за его синтез — нейронной синтетазы окиси азота, было снижено у пациентов и животных моделей с ДГ, ввиду чего сделано предположение, что уровень оксида азо-



та и фермента играют решающую роль в развитии задержки опорожнения желудка. Исследования на животных, как в моделях спонтанного СД, так и в моделях индуцированного сахарного диабета, показали нарушение желудочной релаксации, уменьшение секреции нейронной синтазы окиси азота (НСОА) и деятельности кишечного сплетения [22]. Относительная сохранность нейронов кишечника предлагает терапевтические возможности для лечения ДГ, направленные на оставшиеся нейроны, секретирующие НСОА, и/или на увеличение секреции НСОА, на димеризацию НСОА.

Интерстициальные клетки Кахала (ИКК) отвечают за несколько функций в ЖКТ. ИКК генерируют медленные волны, которые затем передаются на гладкие мышцы, участвующие в процессе нейротрансмиссии, устанавливают градиент потенциала и включаются в процессы механического преобразования нейронных импульсов [23]. Снижение количества ИКК является самой стойкой гистологической находкой при развитии гастропареза. Потеря ИКК была хорошо исследована как на моделях животных, так и на пациентах с ДГ [24, 25].

Потеря ИКК приводит к нарушению генерации и распространения медленных электрических волн желудка, что, в свою очередь, приводит к нарушению ритма перистальтики — желудочной дизритмии. Желудочная дизритмия проявляется урежением (брадикастрия) и, значительно реже, учащением (тахикастрия) желудочной перистальтики (в норме 3 сокращения в минуту). У пациентов с СД и диспепсическими симптомами были замечены оба варианта, как бради-, так и тахикастрия. Желудочная дизритмия — предиктор нарушения моторики желудочно-кишечного тракта [26].

Механизм потери ИКК при ДГ был в фокусе последних исследований. Одной из причин является атрофия гладкой мускулатуры ЖКТ ввиду относительной или абсолютной инсулиновой недостаточности и дефиците инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). При этом источником фактора, отвечающий за производство стволовых клеток гладкой мускулатуры, он является важным и для выживания ИКК.

СД — это состояние высокого оксидативного стресса. Последние данные, полученные при использовании моделей индуцированного диабета на животных, показывают, что решающее воздействие на развитие гастропареза оказывает потеря защитных механизмов, которые обычно противодействуют окислительному стрессу, таких, например, как активацию гемоксигеназы-1 (белок HO1), что и приводит в конечном итоге к потере ИКК и нарушению моторики желудка [27]. Исследования ИФР-1 и гемоксигеназ/углеродоксидных путей обеспечивают новые возможности развития терапии для больных СД с парезом желудка на основе изученного патогенеза.

В недавних исследованиях показано, что иммунные клетки также играют роль в развитии ДГ. Регуляция антиоксидантной гемоксигеназы-1 в этих клетках предохраняет от повреждения ИКК. Регуляция гемоксигеназы происходит в цитопротективных клетках CD206, экспрессирующиеся на поверхности макрофагов [28]. В предварительных исследованиях консорциума по гастропарезу анимальные клетки CD45, которые экспрессируются на поверхности лейкоцитов и других клеток гематологического происхождения, находили у 9 из 20 пациентов с ДГ [29], что дает возможность предположить, что

иммунная дизрегуляция может быть дополнительным фактором развития ДГ.

Диагностика

Сцинтиграфия является наиболее распространенным и доступным методом для измерения активности желудочно-кишечного тракта. Однако он остается самым дорогим, связан с радиоактивным облучением, и, несмотря на ряд статей, опубликованных на эту тему, до сих пор не стандартизован в медицинских центрах. Американское общество специалистов по нейрогастроэнтерологии рекомендуют для теста использование сэндвича с яйцом, меченным коллоидом технеция ^{99m}Tc . В стандарте требуется 4 часовое наблюдение для точности показателей. Результаты менее чем 4 часового наблюдения не могут быть использованы для диагностики пареза желудка. Несмотря на эти ограничения, сцинтиграфия остается методом выбора и считается «золотым стандартом» для сравнения новых диагностических возможностей.

Последние достижения позволили разделить диагностику функций в дистальной и проксимальной частях желудка. Компьютерная томография с контрастированием слизистой оболочки (технецием) дополнительно информативна для определения объема желудка и при анализе может быть объединена с результатами сцинтиграфии.

Активно развиваются диагностические тесты, при проведении которых используют нерадиоактивные формы углерода, такие как октановая кислота, или ацетат, которые также идут в составе безопасной твердой или жидкой пищи. Такие тесты коррелируют со сцинтиграфическим исследованием, при этом имея те преимущества, которые позволяют легко проводить их в амбулаторных условиях. Дыхательный тест со стабильным изотопом октановой кислоты хорошо изучен как на моделях животных, так и на пациентах. С учетом нерадиоактивного характера исследования, его можно использовать для измерения опорожнения желудка в режиме реального времени (во времени), к тому же он обладает 75% чувствительностью и 86% специфичностью.

Гастродуоденальная манометрия является инвазивной, дорогой, неудобной в проведении, в связи с чем возможность проведения данного метода очень ограничена. Однако она дает возможность оценить частоту и силу антральной и проксимальной кишечной сократимости, антро-дуоденальную координацию. Эта информация позволяет различить нейропатическую природу процесса, а также прогнозировать переносимость еды желудком и тонким кишечником [30].

Трансабдоминальное УЗИ представляет собой простой неинвазивный метод оценки функции желудка. Однако данное исследование все еще ограничено на практике и метод требует значительной технической экспертизы. При правильном выполнении УЗИ предоставляет информацию о моторике желудка глобально (с высокой корреляцией со сцинтиграфией), а также о размещении и движении внутрижелудочного содержимого. 2-мерный УЗ может косвенно измерить опорожнение желудка путем количественной оценки изменений, происходящих в антральном отделе во времени. Исследования показали увеличение антральной площади (поверхности) как натощак, так и после приема пищи у пациентов с СД. Трехмерное УЗИ дает более качественную информацию по патофизиологии желудка, позволяя оценить распределе-



ние внутрижелудочного содержимого и объем желудка [31], но это требует еще большего опыта от специалиста.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) желудка также коррелирует со скинтиграфией. МРТ имеет ряд дополнительных преимуществ перед УЗИ, состоящие в том, что МРТ может различать твердые и жидкие компоненты содержимого ЖКТ, секрецию и наличие воздуха. Практичность теста в настоящее время ограничена скоростью, с которой изображения могут быть получены на большинстве современных аппаратов, стоимостью процедуры и временем, необходимым для интерпретации.

Совсем недавно в практику были введены специальные капсулы, неподвергающиеся процессу переваривания и записывающие pH, давление и температуру среды в процессе прохождения их через ЖКТ. Разность pH среды дистального отдела желудка и тонкого кишечника позволяет диагностировать время прохождения капсулы из желудка в начальные отделы тонкого кишечника.

DBSQ (Diabetes Bowel Symptom Questionnaire) — анкета по кишечным симптомам при СД, не менее полезная методика по улучшению гликемического контроля как при СД1, так и при СД2. Gastroparesis Cardinal Symptom index (GCSI) — индекс основных симптомов гастропареза — это результат опроса пациента о симптомах гастропареза, включающий в себя 9 наиболее часто встречающихся симптомов [32]. Была разработана дальнейшая модификация GCSI-DD, где пациенты отмечают симптомы ежедневно, позволяя врачам оценивать суточную вариабельность симптомов и соответственно динамику проводимого лечения. Легализация GCSI находится в стадии реализации.

Лечение

На данный момент существует всего несколько новых способов лечения ДГ, это питательная поддержка, улучшение опорожнения желудка с помощью прокинетики, симптоматическая терапия, а в случаях отсутствия ответа применяется электростимуляция ЖКТ, хотя использование данного метода до сих пор остается спорным. Диетические рекомендации часто упускаются из виду, так как нет рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния изменения пищевого рациона на течение заболевания. Пациентам часто советуют дробное питание малыми порциями, снижение количества клетчатки и волокон. Также используют диеты с низким содержанием жира, так как существующие исследования показали, что жиры замедляют время опорожнения желудка у здоровых добровольцев.

В отсутствие лекарственных препаратов, нацеленных на основные механизмы развития диабетического гастропареза, следует ужесточить контроль гликемии, проводить симптоматическую терапию. Очевидны преимущества использования прокинетиков, даже в случае отсутствия облегчения симптомов. Препараты метоклопрамид и домперидон, являющиеся антагонистами допамин-2 рецепторов, одинаково эффективны в снижении симптомов тошноты и рвоты у пациентов с ДГ [33].

Эритромицин является мощным прокинетическим агентом, который действует путем активации мотилина. Это полезное средство для краткосрочного лечения пациентов с ДГ, однако, долгосрочное использование ограничено в связи с развитием тахифилаксии. Чтобы избежать данного нежелательного эффекта были разработаны несколько других агонистов мотилина [34].

Электростимуляция желудка все шире используется при упорной тошноте и рвоте, неподдающимся другим способам лечения. Однако механизм действия электростимуляции желудка до сих пор неясен. Данные свидетельствуют о возможной модуляции биомеханической активности желудка. Электрическая стимуляция желудка — это инвазивный способ лечения, который всегда сопровождается рисками послеоперационных осложнений. Поэтому данный вид лечения следует рассматривать только как альтернативный [35].

Выводы

Последние десять лет наблюдается значительный прогресс в понимании патофизиологии ДГ, а также в развитии нескольких новых диагностических методик. Будущее терапии ориентировано на патофизиологические процессы, понимание которых становится все более детальным и глубоким. Для более скорого развития терапии данного осложнения СД необходимо уделить особое внимание:

1. Пониманию патофизиологии заболевания, нацеленной на ИФР-1, снижение окислительного стресса, сохранение ИКК, на иммунные клетки, а также на димеризацию нейрональной NO-синтазы — всем этим целям можно найти терапевтическое приложение.
2. Более детальному изучению роли кратковременной и долговременной вариабельности гликемии в патофизиологических процессах СД, а также непосредственно в развитии гастроинтестинальной формы автономной нейропатии.
3. Развитию новых доступных неинвазивных методов диагностики гастропареза.
4. Исследованию возможностей использования терапии различной направленности, в том числе стволовой клеточной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabeticorum) // *Ann. Intern. Med.* — 1958. — № 348. — P. 797-812.
2. Bytzer P., Talley NJ., Leemon M. et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — № 161. — P. 1989-1996.
3. Jung H., Choung R., Locke G. et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006 // *Gastroenterology*. — 2009. — № 136. — P. 1225-1233.
4. Datz F., Christian P., Moore J. Gender-related differences in gastric emptying // *J. Nucl. Med.* — 1987. — № 28. — P. 1204-1207.
5. Soykan I., Sivri B., Sarosiek I. et al. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — № 43. — P. 2398-2404.

6. Jones K., Russo A., Stevens J. et al. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes // *Diabetes Care*. — 2001. — № 24. — P. 1264-9.
7. Camilleri M. Integrated upper gastrointestinal response to food intake // *Gastroenterology*. — 2006. — № 131. — P. 640-658.
8. Fraser R., Horowitz M., Dent J. Hyperglycemia stimulates pyloric motility in normal subjects // *Gut*. — 1991. — № 32. — P. 475-478.
9. Jebbink R., Samsom M., Bruijs P. et al. Hyperglycemia induces abnormalities of gastric myoelectrical activity in patients with type I diabetes mellitus // *Gastroenterology*. — 1994. — № 107. — P. 1390-1397.
10. Jones K., Berry M., Kong M. et al. Hyperglycemia attenuates the gastroduodenal effect of erythromycin and affects the perception of postprandial hunger in normal subjects // *Diabetes Care*. — 1999. — № 22. — P. 339-344.
11. Lysy J., Israeli E., Strauss-Liviatan N. et al. Relationships between hypoglycaemia and gastric emptying abnormalities in insulin-treated diabetic patients // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2006. — № 18. — P. 433-440.



12. Ceriello A., Ihnat M. 'Glycaemic variability': a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting // *Diabet. Med.* — 2010. — Vol. 27, № 8. — P. 862-867.
13. Monnier L., Colette C. Glycemic Variability: The Third Component of the Dysglycemia in Diabetes. Is It Important? How to Measure It? // *J. Diabetes. Sci. Technol.* — 2008. — Vol. 2, № 6. — P. 1094-1100.
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1995 The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial // *Diabetes* — 1995. — № 44. — P. 968-983.
15. Kilpatrick E., Rigby A., Atkin S. Variability in the relationship between mean plasma glucose and HbA1c: implications for the assessment of glycemic control // *Clin. Chem.* — 2007. — № 53. — P. 897-901
16. Kilpatrick E., Rigby A., Atkin S. A1c variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the DCCT // *Diabetes Care* — 2008. — №31. — P. 2198-2202.
17. Bragd J., Adamson U., Bäcklund L. et al. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? // *Diabetes Metab.* — 2008. — № 34. — P. 612-616
18. Ishiguchi T., Nakajima M., Sone H. et al. Gastric distension-induced pyloric relaxation: central nervous system regulation and effects of acute hyperglycaemia in the rat // *J. Physiol.* — 2001. — № 533. — P. 801-813.
19. Kniel P., Junker U., Perrin I. et al. Varied effects of experimental diabetes on the autonomic nervous system of the rat // *Lab. Invest.* — 1986. — № 54. — P. 523-530.
20. Carroll S., Byer S., Dorsey D. et al. Ganglion-specific patterns of diabetes-modulated gene expression are established in prevertebral and paravertebral sympathetic ganglia prior to the development of neuroaxonal dystrophy // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2004. — № 63. — P. 1144-1154.
21. Shah V., Lyford G., Gores G. et al. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease // *Gastroenterol.* — 2004. — № 126. — P. 903-913.
22. Wrzos H., Cruz A., Polavarapu R. et al. Nitric oxide synthase (NOS) expression in the myenteric plexus of streptozotocin-diabetic rats // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — № 42. — P. 2106-2110.
23. Farrugia G. Interstitial cells of Cajal in health and disease // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2008. — № 20. — P. 54-63.
24. Wang X., Huizinga J., Diamond J. et al. Loss of intramuscular and submuscular interstitial cells of Cajal and associated enteric nerves is related to decreased gastric emptying in streptozotocin-induced diabetes // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2009. — № 21. — P. 1095-1092.
25. Iwasaki H., Kajimura M., Osawa S. et al. A deficiency of gastric interstitial cells of Cajal accompanied by decreased expression of neuronal nitric oxide synthase and substance P in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Gastroenterol.* — 2006. — № 41. — P. 1076-87.
26. Chen J., Lin Z., Pan J. et al. Abnormal gastric myoelectrical activity and delayed gastric emptying in patients with symptoms suggestive of gastroparesis // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — № 41. — P. 1538-1545.
27. Choi K., Gibbons S., Nguyen T. et al. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis // *Gastroenterol.* — 2008. — № 135. — P. 2055-2064.
28. Choi K., Kashyap P., Dutta N. et al. CD206 positive M2 macrophages expressing HO1 protect against the development of delayed GE in a mouse model of diabetic gastroparesis // *Gastroenterol.* — 2010. — № 12. — P. 120-125.
29. Lurken M., Parkman H., Abell T. et al. Histological changes in idiopathic and diabetic Gastroparesis // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2009. — № 21. — P. 74.
30. Cassilly D., Kantor S., Knight L. et al. Gastric emptying of a non-digestible solid: assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2008. — № 20. — P. 311-339.
31. Tefera S., Gilja O., Olafsdottir E. et al. Intra-gastric maldistribution of a liquid meal in patients with reflux oesophagitis assessed by three dimensional ultrasonography // *Gut.* — 2002. — № 50. — P. 153-158.
32. Revicki D., Rentz A., Dubois D. et al. Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptom severity measure: the Gastroparesis Cardinal Symptom Index. *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — № 18. — P. 141-150.
33. McCallum R., Valenzuela G., Polepalle S. et al. Subcutaneous metoclopramide in the treatment of symptomatic gastroparesis: clinical efficacy and pharmacokinetics // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1991. — № 258. — P. 136-142.
34. McCallum R., Cynshi O. Clinical trial: effect of mitemincal (a motilin agonist) on gastric emptying in patients with gastroparesis — a randomized, multicentre, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — № 26. — P. 1121-1130.
35. McCallum R., Dusing R., Sarosiek I. et al. Mechanisms of symptomatic improvement after gastric electrical stimulation in gastroparetic patients // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2010. — № 22. — P. 161-167.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ХЛОРКА МОЖЕТ ВЫЛЕЧИТЬ КОЖУ, ПОВРЕЖДЕННУЮ СОЛНЦЕМ ИЛИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

Хлорка может вылечить кожу, поврежденную солнцем или лучевой терапией, также обращая эффект старения вспять, пишет The Telegraph. Тесты со слабым раствором хлорки показали: после обработки кожа выглядела моложе, а показатели размножения клеток увеличивались.

Итак, хлорка блокирует процесс саморазрушения, вызывающий воспаление в клетках кожи. Таким образом, пропадают симптомы, напоминающие ожоги, вызванные лучевой терапией. Процесс же старения обращается вспять лишь временно. Побочных эффектов в ходе эксперимента выявлено не было. Данный подход можно также использовать для лечения диабетических язв, по словам сотрудников Медицинского центра Стэнфордского университета.

Изначально ученые знали лишь об антимикробных свойствах хлорки. Но экзема и лучевой дерматит связаны с воспалением. Специалисты выявили молекулу NF-kb, контролирующую воспаление. Когда она активизируется, то присоединяется к ДНК в ядрах клеток кожи, дабы контролировать поведение генов. Ученые смешали клетки кожи с 0,005%-м раствором хлорки, замочив их в растворе на час. После этого клетки обработали соединением, «включающим» NF-kb. Оказалось, раствор блокировал два гена, которые регулировались NF-kb, однако эффект был обратим. Раствор окислял и тормозил активатор, необходимый для того, чтобы NF-kb проникла в ядра. Эксперименты с грызунами показали: ежедневные 30-минутные ванны в растворе уменьшали повреждения кожи, ускоряли процесс регенерации и роста волос. При этом высокая активность NF-kb также связана со старением. Поэтому блокирование дает и омолаживающий эффект.

Источник: Meddaily.ru