

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.33-089.873.819.82-036.7-06-092

В.П.Акимов, Л.Г.Дваладзе, А.В.Шубин, Т.Д.Шенгелия, Ю.Е.Веселов

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ДЕМПИНГ-СИНДРОМА

Кафедра абдоминальной хирургии им. Н.Д.Монастырского (зав. — проф. А.Е.Борисов) Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Росздрава

Ключевые слова: демпинг-синдром, патогенез, гастроэнтеринальная система, серотонин.

Введение. Демпинг-синдром является одним из наиболее частых постгастрорезекционных и постваготомических осложнений, снижающих эффективность оперативного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. По данным одних авторов, он возникает у 10–30% оперированных, причем у 3–5% больных требуется повторная, реконструктивная операция. Другие авторы указывают на частоту развития демпинг-синдрома в пределах от 0,8 до 88% [2, 3, 7, 13, 15]. Такое положение обусловлено отсутствием единого взгляда на его патогенез и стандартных критериев в оценке развившейся демпинг-реакции, что усугубляет трудности ее лечения [9, 11, 14].

На сегодняшний день известны около 25 теорий патогенеза демпинг-синдрома, среди них: механическая, электролитная, аллергическая, осмотическая, нервно-рефлекторная, нейрогуморальная и др. Некоторые имеют чисто историческое значение, другие актуальны и сейчас [5, 10, 12].

Общепризнано, что пусковой причиной развития демпинг-синдрома является удаление или рассечение пилорического жома во время операции, а также исключение из акта пищеварения двенадцатиперстной кишки, что признается практически всеми хирургами, занимающимися хирургической гастроэнтерологией. Однако дальнейший механизм развития демпинг-синдрома интерпретируется по-разному, а это является очень важным моментом при выборе медикаментозной терапии [6, 16]. Начиная с 60-х годов XX в. усиленно обсуждается гуморальная теория развития демпинг-синдрома, которая является наиболее признанной среди гастроэнтерологов и патофизиологов [10, 12, 14]. Согласно этой теории, ускоренное опорожнение культи желудка приводит к ферментативному гидролизу пищи и

вызывает возрастание осмотического давления в просвете кишки, что, в свою очередь, приводит к сбросу межклеточной жидкости в тонкую кишку. Совокупность вышеописанных процессов вызывает выделение вазоактивных аминов, падение объема циркулирующей плазмы (ОЦП) и гипергликемию, приводя к клиническим проявлениям демпинг-синдрома: диспепсии, тошноте, диарее, тахикардии, снижению АД, изменению ЭКГ, общей слабости, увеличению концентрации инсулина в крови.

Однако эта теория не дает ответа, почему демпинг-синдром возникает не у всех оперированных больных и, более того, не наблюдается у ряда пациентов, имеющих все предпосылки к его развитию: резекция желудка по Бильрот-II, широкий гастроэнтероанастомоз, ускоренная эвакуация из культи желудка. Кроме того, остается невыясненным вопрос, чем обусловлена предрасположенность к демпинг-синдрому.

Серотонин (5-гидроокситриптамин) является одним из наиболее ярких представителей пептидов, которые вырабатываются клетками эндо-экзокринной системы желудочно-кишечного тракта. Его продуцируют ЕС-клетки, расположенные на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Нами высказано предположение о возможности выброса серотонина в кровь при раздражении гастроэнтеринальной системы вследствие операционной травмы. Учитывая связь между содержанием серотонина в крови и состоянием гастроэнтеринальной системы, была поставлена задача изучить влияние клеток энтеринальной системы желудочно-кишечного тракта на вероятность развития как демпинг-синдрома, так и демпинг-предрасположенности.

Цель исследования — определить роль энтеринальной системы (ЕС-клеток) в патогенезе демпинг-синдрома у больных с язвенной болезнью после резекции желудка и ваготомии.

Таблица 1

Характер изменения биологически активных аминов у больных с демпинг-синдромом ($M \pm m$)

Время исследования	Средние показатели гормонов		
	Серотонин, мкмоль/л	Гистамин, мг/мл	Гастрин, мг/мл
До провокации демпинг-синдрома	0,8±0,15	0,082±0,005	26,25±1,75
На высоте демпинг-синдрома	2,4±0,13	0,091±0,005	27,63±1,48

Материал и методы. Нами обследованы 261 больной с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Среди них женщин было 141 (54%), мужчин — 120 (46%), возраст больных колебался в пределах от 19 до 75 лет, средний возраст пациентов составил (41,5±2,5) года.

Исходя из задач исследования, больные разделены на две группы. В 1-ю группу включены 58 пациентов после резекции желудка по Бильрот-II: по поводу язвы желудка — 28 (49,1%) и язвы двенадцатиперстной кишки — 30 (50,9%); мужчин — 27 (46,6%), женщин — 31 (53,4%). У 46 (79,3%) больных этой группы установлен демпинг-синдром различной степени тяжести, у 12 (20,7%) пациентов — демпинг-синдром отсутствовал, но имела ускоренная эвакуация из желудка.

Диагностический алгоритм обследования больных включал сбор жалоб, анамнез и первоначальное общеклиническое обследование, обязательное для гастроэнтерологических пациентов. Затем проводили специальные методы обследования пациентов (рентгеноскопию желудка с досмотром пассажа по кишечнику, ФГДС, УЗИ, пробу Фишера-Стаффорда), уточняющие специфику демпинг-синдрома. Следует особо подчеркнуть, что только в результате комплексного стационарного обследования удавалось установить правильный диагноз и выяснить основную причину патологического состояния.

2-ю группу составили 203 пациента, у которых была изучена предрасположенность к демпинг-синдрому до начала оперативного лечения по поводу язвенной болезни желудка — у 100 (49,2%) и у 103 (50,7%) — с язвой двенадцатиперстной кишки. Мужчин было 93 (45,9%), женщин — 110 (54,1%). Предрасположенность к развитию демпинг-синдрома (проба Фишера-Стаффорда с интраеюнальным введением 150 мл 50% раствора глюкозы [1]) выявлена у 72 (35,5%), из них в оперативном лечении нуждались только 52 больных: 32 (61,5%) — с язвой желудка и 20 (38,5%) — с язвой двенадцатиперстной кишки.

Для изучения влияния гастроэнтериневой системы на возникновение и развитие демпинг-синдрома нами, кроме обычных показателей (время наступления и продолжительность демпинг-реакции, жалоб, клинических проявлений изменений частоты пульса и артериального давления, опре-

деления сахара крови и записи ЭКГ), проведено исследование уровня гастроинтестинальных гормонов (серотонина, гистамина, гастрина) до и на высоте приступа.

Учитывая, что определенными маркерами деятельности гастроэнтериневой системы желудочно-кишечного тракта при гистологическом исследовании являются аргентофильные и аргирофильные клетки (ЕС-клетки), вырабатывающие серотонин, мы задались целью изучить морфофункциональное состояние ЕС-клеток гастроэнтериневой системы у больных с демпинг-синдромом и демпинг-предрасположенностью. У больных 1-й группы биоптат брали из отводящей петли гастроэнтероанастомоза. У больных 2-й группы с демпинг-предрасположенностью оценку состояния ЕС-клеток выполняли в биоптатах из начального отдела тощей кишки. Для выявления биологически активных веществ и полипептидных гормонов в парафиновых срезах толщиной 5 мкм проводилась аргирофильная реакция по Гримелиусу и аргент-аффинная — по Массону. Во всех наблюдениях фиксирование в формалине проводили по методу Н.А.Гайдаманова и соавт. (1974) и исследовали электронно-микроскопически в лаборатории Центра клинической морфологии и генетики РГМУ. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе JEM-100S [4].

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования выявили идентичность изменений уровня биологически активных аминов как у больных с демпинг-синдромом, так и у пациентов с демпинг-предрасположенностью (табл. 1).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, прямой связи между демпинг-синдромом и уровнем гастрина и гистамина не выявлено: содержание их до и на высоте реакции повышается незначительно ($p > 0,05$). В то же время выявлена прямо пропорциональная зависимость содержания серотонина с тяжестью демпинг-реакции (табл. 2), что согласуется с данными других исследователей [8].

Таблица 2

Зависимость демпинг-синдрома и демпинг-предрасположенности от активности гастроэнтериневой системы (ЕС-клеток) и содержания серотонина ($M \pm m$)

Показатели	Степень тяжести демпинг-синдрома и демпинг-предрасположенности			
	Отсутствует	I	II	III
Серотонин при демпинг-синдроме, мкмоль/л	0,8±0,15	1,5±0,12	2,4±0,13	3,5±0,15
Серотонин при демпинг-предрасположенности, мкмоль/л	0,75±0,12	1,4±0,14	2,3±0,16	3,3±0,15
ЕС-клетки, баллы	1–2	3	4	5



Механизм развития демпинг-синдрома

Проведенная электронная микроскопия подтвердила наличие гранул серотонина в апикальной части ЕС-клеток до проведения провокации демпинг-синдрома. При ультрамикроскопии на высоте демпинг-криза количество гранул серотонина резко уменьшалось, что указывало на его выход в кровь и участие в развитии демпинг-синдрома.

Наличие ЕС-клеток гастроэнтериневой системы в биоптатах из отводящей петли гастроэнтероанастомоза и начального отдела тощей кишки оценивали полуколичественным методом.

Оценка полученных результатов проводилась по пятибалльной системе: 5 баллов — ЕС-клетки во всех отделах и полях зрения; 4 балла — ЕС-клетки во всех отделах в некоторых полях единичные; 3 балла — ЕС-клетки во всех отделах и/или единичные в полях; 2 балла — ЕС-клетки отсутствуют в одном из отделов и/или единичны в полях; 1 балл — ЕС-клетки отсутствуют в нескольких отделах, единичные в отдельных полях зрения.

При исследовании полей зрения былработан стандартный просмотр 10 полей. В одном поле зрения наблюдалось до 10 клеток. Средний просмотр составлял до 100 клеток энтериневой системы при достоверности $p \geq 0,05$.

При анализе полученных результатов (см. табл. 2) выявлено, что существует прямо пропорциональная зависимость между количеством ЕС-клеток, содержанием серотонина и степенью тяжести демпинг-синдрома. При демпинг-синдроме I степени тяжести содержание серотонина в крови составило $(1,5 \pm 0,12)$ мкмоль/л, при II степени — $(2,4 \pm 0,13)$ мкмоль/л, при тяжелом течении — $(3,5 \pm 0,15)$ мкмоль/л, а при отсутствии

демпинг-синдрома содержание серотонина в крови было $(0,8 \pm 0,15)$ мкмоль/л.

У всех пациентов 2-й группы с выявленной предрасположенностью к развитию демпинг-синдрома также получена прямо пропорциональная связь между количеством ЕС-клеток, содержанием серотонина и степенью тяжести демпинг-предрасположенности. При демпинг-предрасположенности I степени содержание серотонина составило $(1,4 \pm 0,14)$ мкмоль/л, при предрасположенности II степени — $(2,3 \pm 0,16)$ мкмоль/л, при демпинг-предрасположенности III степени — $(3,3 \pm 0,15)$ мкмоль/л, а при отсутствии предрасположенности уровень серотонина был $(0,75 \pm 0,12)$ мкмоль/л. Достоверность исследования составила $p \leq 0,05$. При отсутствии реакции на интраеюнальное введение гипертонического раствора глюкозы изменение содержания серотонина было недостоверным.

При совмещении данных и анализе результатов, полученных в обеих исследованных группах, выявлены идентичный характер изменения уровня серотонина и его участие в развитии демпинг-реакции.

На основании результатов проведенного исследования, становится понятным не только механизм развития демпинг-синдрома, но и возможность выявления дооперационной демпинг-предрасположенности. Учитывая полученные данные, можно иначе представить механизм развития демпинг-синдрома (схема).

Согласно нашей теории, при разрушении пилорического жома нарушается ритмичная парциальная эвакуация содержимого, за счет быстрого «сброса» пищи происходит перевозбуждение энтерохромафильных клеток, выброс серотонина в кровь и развитие клинических проявлений демпинг-синдрома.

Подтверждением нашей гипотезы о патогенезе демпинг-синдрома мы считаем также положительный эффект от использования медикаментов антисеротонинового действия и производных соматостатина, о чем мы сообщали в опубликованных ранее работах [1].

Выводы. 1. Только у пациентов с демпинг-синдромом и демпинг-предрасположенностью выявлено повышенное количество ЕС-клеток в отводящей петле гастроэнтероанастомоза и начальном отделе тощей кишки соответственно.

2. Указанный факт позволяет заключить, что состояние активности гастроэнтериневой системы играет существенную роль в развитии демпинг-синдрома после операции.

3. Частота возникновения, тип и характер демпинг-реакции не зависят от локализации язвы (желудок или двенадцатиперстная кишка), а также от возраста и пола пациента, а определяются уровнем активности гастроэнтериневой системы (ЕС-клеток).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Акимов В.П. Особенности диагностики, профилактики, хирургической тактики у больных демпинг-синдромом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—СПб., 2006.—40 с.
- Антонян В.В., Антонян С.В. Факторы риска, прогнозирования и лечение демпинг-синдрома: Методическое пособие.—Астрахань: АГМА, 2005.—54 с.
- Горбашко А.И. Способы пилоросохраняющих резекций желудка.—СПб.: СПбМАПО, 1994.—176 с.
- Дерижанова И.С. Опухоли диффузной эндокринной системы — карциноиды.—Ростов н/Д.: Изд-во Ростовск. ун-та, 1991.—288 с.
- Земляной А.Г. Патогенез, профилактика и лечение демпинг-синдрома // Вестн. хир.—1988.—№ 7.—С. 22–26.
- Ковальчук Л.Я., Дзюбановский И.Я. Хірургія демпінг-синдрому.—Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.—167 с.
- Майстренко Н.А., Мовчан К.Н. Хирургическое лечение язвы двенадцатиперстной кишки.—СПб.: Гиппократ, 2000.—360 с.
- Мамедов Р.А. Значение морфофункционального состояния эндокринных клеток слизистой желудка в прогнозе осложненной язвенной болезни // Хирургия.—2003.—№ 11.—С. 26–27.
- Михайлов А.П. Сочетанные постгастрорезекционные синдромы (диагностика, лечение, профилактика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—СПб., 2000.—40 с.
- Панцырев Ю.М. Патологические синдромы после резекции желудка и гастрэктомии.—М.: Медицина, 1973.—328 с.
- Сажин В.П., Наумов И.А., Сажин А.В. Демпинг-синдром после резекции желудка.—Рязань: Рязанск. гос. мед. ун-т им. акад. И.П.Павлова, 2005.—118 с.
- Самсонов М.А., Лоранская Т.И., Нестерова А.П. Постгастрорезекционные синдромы (патогенез, клиника, лечение).—М.: Медицина, 1984.—192 с.
- Gebhard B., Hollst J., Bilgelmayer C., Miholic J. Postprandial GLP-1, norepinephrine, and reactive hypoglycemia in dumping syndrome // Dig. Dis. Sci.—2001.—Vol. 46, № 9.—P. 1915–1923.
- Schölmerich J. Postgastrectomy syndromes — diagnosis and treatment // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.—2004.—Vol. 18, № 5.—P. 917–933.
- Svab J., Horejs J., Lukas M. Post-resection dumping syndrome (case report) // Rozhl Chir.—2001.—Vol. 80, № 10.—P. 521–524.
- Shibata M., Punayama J., Furushime G. et al. Effect of steroid therapy for late dumping syndrome after total gastrectomy // Digestive Diseases and Sciences.—2004.—Vol. 49, № 5.—P. 802–804.

Поступила в редакцию 19.03.2008 г.

V.P.Akimov, L.G.Dvaladze, A.V.Shubin,
T.D.Shengeliya, Yu.E.Veslov

A NEW VIEW ON PATHOGENESIS OF DUMPING-SYNDROME

Clinical-laboratory investigations in 58 patients with peptic ulcer have shown that increased production of the intestinal hormones of the chromophine system of the gastrointestinal tract is of great significance in pathogenesis of dumping syndrome after Billroth-II resection of the stomach.