

Ю.В.ВАСИЛЬЕВ, д.м.н., профессор, ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

СИНДРОМ ЗОЛЛИНГЕРА — ЭЛЛИСОНА

Статья посвящена важным вопросам этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения синдрома Золлингера — Эллисона.

Ключевые слова: синдром Золлингера — Эллисона, антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов, ингибиторы протонного насоса

В 1955 г. американские хирурги R.M.Zollinger и E.Ellison в своей статье сообщили о двух больных с выраженной гиперсекрецией желудочной кислоты, первичными пептическими изъязвлениями необычной локализации и неспецифическими островками клеток опухоли в поджелудочной железе. В их честь эту триаду клинических находок назвали «синдром Золлингера — Эллисона». В настоящее время он является самым распространенным клиническим синдромом в дифференциальной диагностике доброкачественных изъязвлений желудка и кишечника.

Синдром Золлингера — Эллисона [9] в большинстве случаев ставят при наличии следующих признаков:

- высокая гиперсекреция и гиперхлоргидрия желудочного сока (при почти нормальной секреции пепсина);
- рецидивирующая пептическая язва желудочно-кишечного тракта с опухолью, исходящей из клеток, не продуцирующих инсулин (не-β-клеток) «островкового аппарата» поджелудочной железы;
- рецидивирующие боли в животе.

Однако все три признака присутствуют не всегда. Например, помимо одиночных язв желудочно-кишечного тракта могут отмечаться множественные язвы (20—55%), а также малигнизация гастрином.

Причиной развития синдрома Золлингера — Эллисона является пролиферация секретирующих гастрин эндокринных клеток. У некоторых больных гиперплазия эндокринной части поджелудочной железы может быть обусловлена наличием

опухоли. В ходе изучения клеток опухоли, которая была удалена во время операции и помещена в питательную среду, был сделан вывод [5], что клетки культуры опухоли и среда преимущественно содержат гастрин с молекулярным весом 34 и в меньшем количестве гастрин G-17 (G-17), причем концентрация гастрина постепенно уменьшалась и через 2 недели гормон в культуре не определялся. Возможно, это связано с постепенной дедифференциацией эндокринных эпителиальных клеток или с повышением активности фибробластов.

Выделяющие большие количества гастрина (2 000 pg/мл при норме 75 pg/мл) в циркулирующую по сосудам кровь гастрин-продуцирующие опухоли, приводящие к повышению секреции кислоты с образованием язв, получили название «гастрином» [6]. В большинстве случаев они локализуются в поджелудочной железе (преимущественно в теле и хвосте), реже — в проксимальной части двенадцатиперстной кишки, очень редко — в воротах селезенки. Иногда синдром Золлингера — Эллисона может сочетаться с aberrантной поджелудочной железой, локализуемой в двенадцатиперстной кишке. Для гастрином характерна гиперплазия и пролиферация. Клетки содержат много ацидофильных секреторных гранул, часто вакуолизированы.

В сыворотке крови встречаются различные формы гастрина, идентичные антральному гастрину G-17. В крови больных с синдромом Золлингера — Эллисона преобладает гастрин G-34 с большим молекулярным весом (примерно 38 000), содержащий гастрин G-17. По сравнению с гастрином G-17 гастрин G-34 физиологически менее активен. Около 2% гастрина сыворотки крови у больных с синдромом Золлингера — Эллисона составляет гастрин с молекулярным весом 21 000, а в слизи-

стой оболочке были обнаружены фрагменты гастрина G-17.

Клинические проявления. При постановке диагноза «синдром Золлингера — Эллисона» важно проанализировать симптомы и анамнез заболевания, а также назначить лабораторные анализы и провести инструментальное обследование. Клинические симптомы данного заболевания [2] могут варьировать в зависимости от наличия или отсутствия осложнений. Большинство больных предъявляют жалобы на часто возникающие, не всегда связанные с приемом пищи, периодические, временами резко выраженные, реже — постоянные и незначительные по интенсивности боли в пилородуоденальной и/или эпигастральной области. Больных также беспокоит изжога, отрыжка, реже — жидкий стул, тошнота, рвота кислым содержимым желудка (возникающая на высоте болей), дисфагия. Прием пищи может снижать интенсивность болей. Характерен водянистый, обильный, содержащий значительное количество жира стул (стеаторея). Диарея и стеаторея свидетельствуют о недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. Нарушению абсорбции и возникновению стеатореи способствует гиперсекреция соляной кислоты, приводящая к повреждению желудочного и кишечного эпителия, инактивации кишечных ферментов, в т.ч. липолитических.

При развитии гипо- и нормохромной анемии, снижении уровня альбумина в сыворотке крови состояние больных ухудшается, нарастает снижение массы тела. Практически у всех больных с синдромом Золлингера — Эллисона наблюдается увеличение концентрации гастрина в сыворотке. Высокий уровень базальной секреции (10 мэкв/ч и более) и относительно слабое увеличение секреции желудочного сока на введение гистамина (по сравнению с базальным периодом) являются одними из характерных признаков синдрома Золлингера — Эллисона. У многих больных наблюдается выраженная гиперсекреция желудочной кислоты, однако у некоторых секреция соляной кислоты составляет от 150 до 300 мэкв при выделении за этот же период 3 000—12 000 мл желудочного сока, в основном по ночам.

Островки клеток опухоли диагностируют в 10—48% случаев, что обусловлено их малыми размерами. У больных с синдромом Золлингера — Эллисона в 38—68% случаев выявляется одиночная язва двенадцатиперстной кишки, а в 14—25% — язв нет. Язвы локализуются в постбульбарной части двенадцатиперстной кишки, иногда — в желудке и тощей кишке, а у больных, ранее перенесших резекцию желудка по поводу предполагаемой ранее язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, в тощей кишке вблизи гастроэнтероанастомоза.

Инструментальная диагностика. Выявить язвы в верхних отделах желудочно-кишечного тракта позволяет рентгенологическое исследование. При проведении ангиографии в 20% случаев удается выявить признаки, свидетельствующие о наличии опухоли островкового аппарата поджелудочной железы. При сканировании отмечается увеличение поджелудочной железы. При эндоскопических исследованиях в желудке обнаруживается большое количество жидкости, наблюдается отечность слизистой оболочки, утолщение ее складок. У некоторых больных выявляются эрозии, эзофагит, пептическая стриктура пищевода, язвы желудка и (или) двенадцатиперстной кишки.

Лабораторная диагностика. Основным способом диагностики «стертых» форм синдрома Золлингера — Эллисона является определение уровня гастрина в сыворотке крови радиоиммунологическим методом.

Лабораторными критериями диагностики являются повышение уровня гастрина, наличие положительного секретинного теста, превышающего 200 pg/ml, и базальной секреции соляной кислоты в желудке, превышающей 15 mEq/h (не предшествующей операции на желудке); наличие базальной секреции соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка (предшествующей проведению операции на желудке); выявление уровня гастрина сыворотки более 1 000 pg/ml и уровня базальной секреции соляной кислоты в желудке более 15 mEq/h (не предшествующего операции на желудке); выявление уровня базальной секреции соляной кислоты в желудке, превышающего 5 mEq (предшествующего операции на желудке).

Для постановки диагноза проводят пищевой, секретинный и кальциевый провокационные тесты. С помощью радиоиммунологического метода гастрин сыворотки при проведении пищевого теста определяется за 30, 15, 1 минуту до и через 15, 30, 45, 60, 90, 120 и 150 минут после приема пищи — одного ломтика хлеба, 200 мл молока, 50 г сыра, вареного яйца (30 г белка, 20 г жира и 25 г карбоната). При положительном результате увеличивается уровень гастрина сыворотки (по сравнению с базальным уровнем). Гиперфункция и гиперплазия G-клеток в антральном отделе желудка при синдроме Золлингера — Эллисона встречаются крайне редко.

При проведении секретинного теста за 10 минут до инъекции больному определяют гастрин сыворотки, затем внутривенно вводят секретин (из расчета 2U/кг веса тела), а через 1, 2, 5, 10, 20 и 30 минут после введения измеряют уровень гастрина. Положительным результатом считается увеличение гастрина сыворотки более чем на 200 pg/ml. Ошибочные отрицательные результаты отмечаются менее чем в 5% случаев, а ошибочные положительные результаты не встречаются.

В течение 4 часов после внутривенного введения глюконата кальция в дозе 5 мг/кг/ч берут пробы крови с 30-минутными интервалами для определения концентрации гастрина. При внутривенном введении кальция больным с высоким уровнем гастрина в сыворотке крови происходит значительное увеличение кислотопродукции в желудке.

При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать, что с возможной гипергастринемией часто ассоциируются заболевания, сопровождающиеся нормальной или сниженной секрецией соляной кислоты в желудке (хронический гастрит, рак желудка, феохромоцитома, пернициозная анемия, состояния, возникающие после проведения больным ваготомии) и увеличением секреции соляной кислоты в желудке (гастрит, сочетающийся со стенозом выходного отдела желудка, почечная недостаточность, гиперфункция и/или гиперплазия G-клеток в антральном отделе желудка, синдром короткой (short) кишки).

Язвы при синдроме Золлингера — Эллисона могут осложняться пенетрацией в соседние органы и/или кровотечением. Прогноз состояния больных зависит от уровня ингибирования или нейтрализации соляной кислоты в желудке и устранения гипергастринемии. Метастазы опухоли в жизненно важные органы, послеоперационные осложнения и кровотечения наиболее часто приводят к летальному исходу.

Медикаментозная терапия. Об эффективности проведения медикаментозной терапии свидетельствует прекращение диареи и исчезновение болей в эпигастриальной области. Медикаментозная терапия синдрома Золлингера — Эллисона в течение долгого времени была неэффективна. Применение антацидных препаратов лишь кратковременно облегчало состояние больных. В 1977 г. [4] было замечено, что при однократном введении в желудок через зонд некоторых антацидных препаратов, содержащих алюминий (в т.ч. Фосфалюгеля), значительно повышается pH и концентрация гастрина в сыворотке крови. В связи с этим было выдвинуто предположение, что повышение гастрина в сыворотке у больных с язвой двенадцатиперстной кишки после введения (приема) антацидных препаратов связано с повышением внутрижелудочной pH, состоянием язвы, вагусными влияниями, индивидуальной реактивностью организма и другими факторами. Небольшое улучшение состояния больных с синдромом Золлингера — Эллисона, которые принимали антацидные препараты, обусловлено их воздействием на уровень кислоты, выделенной в желудок париетальными клетками слизистой оболочки.

Применение остальных препаратов в высоких дозах приводило к осложнениям, а в терапевтических дозировках было неэффективно.

В качестве радикального средства лечения применяли гастрэктомию (total gastrectomy). Однако при проведении данной операции был достаточно высок уровень операционной смертности. После гастрэктомии у пациентов часто возникали рефлюкс-эзофагит и ассоциированные с ним симптомы, а также признаки демпинг-синдрома, чувство раннего насыщения после приема пищи, ане-

мия, диарея, похудание. У больных с множественными опухолями иногда развивался эндокринный неопластический синдром, сочетающийся с гиперпаращитонизмом.

Эффективность терапии синдрома Золлингера — Эллисона значительно возросла лишь с появлением антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов, в частности циметидина и ранитидина, способных значительно ингибировать кислотообразование в желудке. Однако попытки увеличить стандартную дозу препаратов сопровождались развитием побочных эффектов и осложнений.

Частота развития побочных эффектов значительно снизилась с появлением антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов третьего поколения (фамотидина). Было замечено, что фамотидин (Гастросидин, Квамател) в дозе по 40 мг 2 раза в сутки значительно улучшает состояние больных с синдромом Золлингера — Эллисона. Применение антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов и антацидных препаратов позволяет не только снизить уровень кислоты в желудке, но и повысить эффективность лечения.

Позднее было установлено, что подавить кислотообразование в желудке на более продолжительный срок позволяют ингибиторы протонного насоса. Ингибиторы протонного насоса обычно назначают для лечения синдрома Золлингера — Эллисона при любых вариантах кислотообразования, однако их назначение особенно показано в случаях рефрактерности больных к антагонистам гистаминовых H₂-рецепторов (в т.ч. при отсутствии достаточного уровня ингибирования выделения соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка).

Своевременно скорректировать схему лечения позволяет проведение теста на снижение кислотной продукции и/или суточной pH. В тяжелых случаях целесообразнее применять ингибиторы протонного насоса. При умеренном течении заболевания можно ограничиться стандартными дозами, но в индивидуальном порядке их назначают в дозе до 160 мг/сут.

Омепразол — первый препарат из группы ингибиторов протонного насоса, синтезированный

в Швеции в 1979 г. Эзомепразол — изомер омепразола был разработан несколько позднее.

Биодоступность омепразола составляет 40—60%, связывание с белками плазмы — 95%, максимальная концентрация в плазме отмечается через 1—3 часа, период полураспада составляет 0,7 часа. В настоящее время омепразол в виде монотерапии или в сочетании с антибиотиками является стандартным препаратом для лечения больных, страдающих кислотозависимыми заболеваниями.

■ При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать, что с возможной гипергастринемией часто ассоциируются заболевания, сопровождающиеся нормальной или сниженной секрецией соляной кислоты в желудке.

Эзомепразол — первый ингибитор протонного насоса, изомер омепразола, обладающий сходным механизмом действия, более выраженным и стойким ингибирующим действием на секрецию кислоты обкладочными клетками слизистой оболочки желудка в течение суток. По сравнению с омепразолом, лансопрозолом и рабепразолом он вызывает менее выраженные межиндивидуальные колебания кислотности. Создание эзомепразола, обладающего постоянными показателями фармакодинамики и фармакокинетики, позволило уменьшить зависимость этих показателей от метаболизма в печени при участии цитохрома P450, т.е. обеспечить максимально возможную площадь под кривой «концентрация — время».

Омепразол, лансопрозол, пантопрозол и эзомепразол в отличие от рабепразола значительно метаболизируются с помощью системы ферментов цитохрома P450 у лиц с геном CYP2C19 и незначительно — с геном CYP2A4. Эзомепразол (Нексиум) эффективно ингибирует кислотообразование в желудке, имеет однородный состав и в отличие от других ингибиторов протонного насоса, имеющих

два изомера (R- и S-изомеры), одинаковых по химическому строению, но различающихся по свойствам, состоит из одного типа оптических молекул-изомеров (S-изомер).

Эзомепразол всасывается в тонкой кишке, а затем через кровеносные сосуды направляется в желудок. Концентрация эзомепразола (посредством диффузии) отмечается в просвете секреторных канальцев обкладочной клетки слизистой оболочки желудка. Превращение в сульфенамид (активную форму эзомепразола) позволяет связаться с тиоловыми группами цистеина в составе протонного насоса, провести ингибирование этого фермента и уменьшить секрецию соляной кислоты. В отличие от других ингибиторов протонного насоса эзомепразол медленнее метаболизируется в печени, а его биологическая доступность выше. Уже после первого приема препарата большее количество действующего вещества достигает обкладочных клеток слизистой оболочки желудка, и в результате блокируется большее число протонных помп. Повышение биодоступности эзомепразола (благодаря более низкому клиренсу по сравнению с другими ингибиторами протонного насоса) позволяет повысить концентрацию этого препарата для торможения «работы» обкладочной клетки. Это объясняет более выраженный по сравнению с другими ингибиторами желудочной секреции тормозящий эффект эзомепразола на секрецию соляной кислоты.

Таким образом, омепразол и эзомепразол обладают следующими преимуществами:

■ относительно быстро наступающий эффект устранения изжоги (жжения) и/или боли за грудиной и в эпигастральной области, особенно в дневное время у больных, страдающих различными кислотозависимыми заболеваниями (язвенной и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом Золлингера — Эллисона, нестероидной гастропатией и др.);

■ более интенсивное ингибирование кислотообразования в желудке на протяжении более длительного времени по сравнению с антагонистами гистаминовых H₂-рецепторов (ранитидином и фамотидином) и антацидными препаратами;

■ высокая эффективность при использовании в различных схемах антихеликобактерной терапии и эффективность в лечении больных с гиперсекрецией соляной кислоты.

Вышеперечисленные достоинства омепразола и эзомепразола обуславливают эффективность использования этих препаратов в терапевтических дозах при лечении кислотозависимых заболеваний, в т.ч. в терапии синдрома Золлингера — Эллисона. В тяжелых случаях течения синдрома Золлингера — Эллисона для лечения больных целесообразнее использовать эзомепразол. Суточную дозировку препарата подбирает врач с учетом состояния больного.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бурчинский Г.И. Язвенная болезнь / Руководство по внутренним болезням. — М.: Медицина, 1965. — Т. 4. — С. 183—236.
2. Васильев Ю.В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина. — М.: Дубль Фрейг, 2002. — 93 с.
3. Howard J.J., Chremos A.N., Collen M.J., et al. Famotidine, a new potent, long-acting histamine H₂-receptor antagonist; comparison with cimetidine and ranitidine in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome // Gastroenterol. — 1985. — Vol. 88. — P. 1026—1033.
4. Feurle G.E. The Action of Antacids on Serum Gastrin Concentrations in Man // Klin. Wschr. — 1977. — H. 55. — №21. — S. 1039—1042.
5. Lichtenberger L.M., Lechago J., Dockray G. J., Passaro E. Culture of Zollinger-Ellison Tumor Cells // Gastroenterology/ — 1975. — Vol. 68, 5(1). — P. 1119—1126.
6. McGuigan J.E. The Radioimmunoassay of Gastrin. Clinical Considerations // J. Amer. Med. Ass. — 1976. — Vol. 235. — 4. - P. 405—406.
7. Metz D.S., Pisegna J.R., et al. Control of gastric acid Hypersecretion in the management of patient with Zollinger-Ellison syndrome // Wld. J. Surg. — 1993. — Vol. 17. — P. 463—468.
8. McTavish D., Backley M.M.T., Heel R.C. Omeprazole an updatar review of its pharmacology and therapeutic use on acid-related disorders // Drugs. — 1991. — Vol. 2/2 (1). — P. 138—170.
9. Mignon M., Merrouchem M., Gardner J., et al. Rabeprazole therapy effective in Zollinger- Ellison syndrome and Idiopathic acid hypersecretion // Gut. -1999. — Vol. 44 (Suppl.1) — A125 (abstract no, TH 500).