

СИНДРОМ ЗОЛЛИНГЕРА—ЭЛЛИСОНА

Профессор Ю.В. ВАСИЛЬЕВ

*Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва,
Российская Федерация*

Приведена клиническая характеристика синдрома Золлингера — Эллисона, описаны его инструментальная и лабораторная диагностика, современная медикаментозная терапия.

При оценке патологического состояния больных наряду с понятием болезнь (*morbis*), под которым обычно подразумеваются расстройство здоровья и нарушение правильной деятельности организма человека, в клинической практике широко используется и понятие синдром, которое объединяет ряд признаков (симптомов), имеющих общий механизм возникновения и характеризующих определенное болезненное состояние организма.

Клиническому синдрому Золлингера—Эллисона отводится одно из первых мест в дифференциальной диагностике доброкачественных изъязвлений желудка и кишечника. Этот синдром выявляют (в соотношении 6:4) как у мужчин, так и у женщин, в возрасте от 6 до 80 лет, чаще — в 35–40 лет.

В 1955 г. в статье «Первичные пептические язвы тощей кишки, ассоциированные с островковыми клеточными опухолями поджелудочной железы» американские хирурги R.M. Zollinger, E. Ellison сообщили о двух больных с триадой следующих клинических находок: первичные пептические изъязвления необычной локализации, выраженная гиперсекреция желудочной кислоты и неспецифические островки клеток опухоли в поджелудочной железе.

Эта триада клинических признаков получила название синдрома Золлингера—Эллисона. Указанные признаки, считавшиеся характерными для данного синдрома, позднее были несколько пересмотрены. В настоящее время основными его признаками чаще всего считают следующие: 1) опухоль, исходящую из не-бета-клеток (не продуцирующих инсулин) островкового аппарата поджелудочной железы, с рецидивирующей пептической язвой желудочно-кишечного тракта; 2) высокую гиперсекрецию и гиперхлоргидрию желудочного сока (при почти нормальной секреции пепсина); 3) рецидивирующие боли в животе. Однако сочетание перечисленных признаков встречается не всегда. Наряду с одиночными язвами желудочно-кишечного тракта встречаются и множественные язвы (20–55%), возможна и малигнизация гастрином.

Синдром Золлингера—Эллисона — следствие пролиферации эндокринных клеток, секретирующих гастрин. Гиперплазия эндокринной части поджелудочной железы у части больных может быть связана с опухолью. Изучение клеток опухоли, удаленной во время операции с последующим добавлением питательной среды, показало [1], что как клетки культуры опухоли, так и среда, содержат преимущественно «большой» гастрин (с молекулярной массой 34) и в меньшем количестве — «малый» гастрин (G-17). Концентрация гастрин в культуре постепенно уменьшалась: так, между второй и шестой неделями гормон

в культуре не определялся. Этот феномен, вероятно, обусловлен повышением активности фибробластов или постепенной дедифференциацией эндокринных эпителиальных клеток.

Опухоли поджелудочной железы, содержащие гастрин, выделяют большое количество его в кровоток, что рассматривается в качестве основы патофизиологического синдрома. Гастринпродуцирующие опухоли, выделяющие большое количество гастрин (в среднем 2000 pg/мл при средней норме 75 pg/мл) в циркулирующую по сосудам кровь и повышающие секрецию кислоты с образованием язв, позднее получили название «гастрином» [2]. Чаще всего они локализируются в поджелудочной железе (преимущественно в теле и хвосте), в 13% случаев — в проксимальной части двенадцатиперстной кишки, иногда и в воротах селезенки. В редких случаях отмечается сочетание синдрома Золлингера—Эллисона с аберрантной поджелудочной железой, локализующейся в двенадцатиперстной кишке. При гастриномах обычно отмечается гиперплазия и пролиферация главным образом париетальных клеток. Клетки часто вакуолизованы, содержат значительное количество ацидофильных секреторных гранул.

Известно, что в сыворотке крови встречаются различные формы гастрин, идентичные антральному гастрину G-17, гастрин гентадекапептид и др. При синдроме Золлингера—Эллисона в крови больных преобладает гастрин G-34 с большой молекулярной массой (примерно 38 000), содержащий в качестве активной группы G-17. Гастрин G-34 менее физиологически активен, чем гастрин G-17. Установлено [2], что около 2% гастрин сыворотки крови больных с синдромом Золлингера—Эллисона составляет гастрин с молекулярной массой 21 000, названный «большим гастрином». Фрагменты G-17 были обнаружены в слизистой оболочке у больных с синдромом Золлингера—Эллисона.

Клинические проявления синдрома. В диагностике синдрома Золлингера—Эллисона большое значение обычно отводят анализу жалоб и анамнеза заболевания, а также результатам лабораторного и инструментального обследования больных. Клиническая картина синдрома, как показывают наши наблюдения [3], может быть весьма вариабельной и в значительной степени зависит от наличия или отсутствия осложнений. Обычно больных беспокоят часто возникающие, временами резко выраженные, реже постоянные и незначительные по интенсивности боли в эпигастриальной области и/или в пилорoduodenальной области, не всегда связанные с приемом пищи; изжога, отрыжка, иногда дисфагия, тошнота и рвота, зачастую и жидкий

стул. Нередко на высоте болей возникает рвота кислым содержимым желудка. У части больных прием пищи приводит к снижению интенсивности болей.

Основа возникновения синдрома мальабсорбции — недостаточность питания, эндокринные и метаболические нарушения. Характерен обильный водянистый стул, содержащий значительное количество жира (стеаторея). Наличие стеатореи и диареи свидетельствует о появлении недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. Появление диареи в определенной степени ассоциируется с гастрином, выделяемым опухолью поджелудочной железы. Гиперсекреция соляной кислоты приводит к повреждению желудочного и кишечного эпителия, инактивации кишечных ферментов, включая и липолитические, что способствует нарушению абсорбции и возникновению стеатореи.

Ухудшение состояния больных усугубляется появлением гипо- и нормохромной анемии, снижением уровня альбумина в сыворотке крови. Появляется и нарастает снижение массы тела. В этот период почти у всех больных с синдромом Золлингера—Эллисона происходит увеличение концентрации гастрина в сыворотке. Один из характерных признаков синдрома Золлингера—Эллисона — высокий уровень базальной секреции (10 мэкв/ч и более) при относительно слабом увеличении секреции желудочного сока в ответ на введение гистамина (по сравнению с базальным периодом). У некоторых больных секреция соляной кислоты составляет от 150 до 300 мэкв при выделении в этот же период 3000–12 000 мл желудочного сока, в основном по ночам. Однако у многих больных нет выраженной гиперсекреции желудочной кислоты.

Островки клеток опухоли диагностируются лишь в 10–48% случаев. Это объясняется тем, что нередко размеры их так малы (может быть всего лишь один островок), что не удастся выявить их даже при компьютерной томографии внутренних органов. Лишь у 38–68% больных с синдромом Золлингера—Эллисона имеется одиночная язва двенадцатиперстной кишки и у 14–25% (в период обнаружения синдрома Золлингера—Эллисона) нет язв. Считается, что 5% язв локализируются в постбульбарной части двенадцатиперстной кишки, непосредственно за луковицей. Возникновение язв при синдроме Золлингера—Эллисона возможно также в желудке и в тощей кишке, а у больных, перенесших ранее резекцию желудка по поводу предполагаемой язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, — нередко и в тощей кишке, вблизи гастроэнтероанастомоза.

Диагностика синдрома. Инструментальная диагностика. Рентгенологическое исследование при синдроме Золлингера—Эллисона позволяет выявить язвы в верхних отделах желудочно-кишечного тракта; в 20% случаев при проведении ангиографии удастся выявить убедительные признаки наличия опухоли островкового аппарата поджелудочной железы; сканирование позволяет у части больных определить увеличение поджелудочной железы. По данным эндоскопических исследований, при синдроме Золлингера—Эллисона в желудке (как и при рентгенологических исследованиях) отмечается много жидкости

(в том числе и при отсутствии стеноза привратника), отечность слизистой оболочки, утолщение ее складок; у части больных выявляются и эрозии, в ряде случаев наряду с язвами желудка и/или двенадцатиперстной кишки, у некоторых больных диагностируются эзофагит, пептическая стриктура пищевода.

Лабораторная диагностика. Определение уровня гастрина радиоиммунологическим методом в сыворотке крови — важнейший способ диагностики стертых форм синдрома Золлингера—Эллисона. Среди лабораторных диагностических критериев синдрома Золлингера—Эллисона обычно выделяют следующие: 1) уровень гастрина сыворотки более 1000 pg/ml и уровень базальной секреции соляной кислоты в желудке более 15 мEq/h (не предшествующий операции на желудке) или уровень базальной секреции соляной кислоты в желудке, превышающий 5 мEq (предшествующий операции на желудке); 2) повышение уровня гастрина, наличие положительного секретинного теста, превышающего 200 pg/ml, и базальной секреции соляной кислоты в желудке, превышающей 15 мEq/h (не предшествующей операции на желудке), или наличие базальной секреции соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка (предшествующей проведению операции на желудке).

Провокационные тесты, используемые в диагностике синдрома Золлингера—Эллисона, — пищевой, секретинный и кальциевый. Пищевой тест (С.В.Н. Lanfers et al., J.Y.M. van Tongeren, 1979): гастрин сыворотки с помощью радиоиммунологического метода определяется за 30, 15, 1 мин до и через 15, 30, 45, 60, 90, 120 и 150 мин после приема пищи — один ломтик хлеба, 200 мл молока, 50 г сыра, вареное яйцо (30 г белка, 20 г жира и 25 г карбоната). Положительным тест считается при увеличении уровня гастрина сыворотки по сравнению с базальным уровнем. При синдроме Золлингера—Эллисона гиперфункция и гиперплазия G-клеток в антральном отделе желудка встречаются очень редко.

Секретинный тест (определение так называемой Каби-секреции): больному внутривенно вводится секретин из расчета 2U/kg массы тела (за 10 мин до инъекции определяется гастрин сыворотки), затем гастрин сыворотки определяется спустя 1, 2, 5, 10, 20 и 30 мин после инъекции; после внутривенного введения секретина уровень гастрина сыворотки парадоксально повышается. Положительным тест считается при увеличении уровня гастрина сыворотки более чем на 200 pg/ml (ошибочные положительные результаты секретинного теста не встречаются, ошибочные отрицательные результаты составляют менее чем 5%).

После внутривенного введения глюконата кальция (доза 5 мг/кг/ч) в течение 3 ч берутся пробы крови (с 30-минутными интервалами в течение 4 ч после начала введения глюконата кальция) для определения концентрации гастрина. Внутривенное введение кальция больным с высоким уровнем гастрина в сыворотке крови приводит к значительному увеличению кислотопродукции в желудке.

При дифференциальной диагностике синдрома Золлингера—Эллисона следует учитывать, что есть

и другие состояния, часто ассоциируемые с возможной гипергастринемией. Это состояния, при которых наблюдается нормальная или сниженная секреция соляной кислоты в желудке (пернициозная анемия, рак желудка, хронический гастрит, феохромоцитома или состояния, возникающие после проведения больным ваготомии), а также состояния, при которых возможно увеличение секреции соляной кислоты в желудке (гастрит, сочетающийся со стенозом выходного отдела желудка, гиперфункция и/или гиперплазия G-клеток в антральном отделе желудка, почечная недостаточность, синдром короткой (short) кишки).

Возможные осложнения язв при синдроме Золлингера—Эллисона — пенетрация язв в соседние органы и/или кровотечение. Прогноз состояния больных в значительной степени зависит от уровня ингибирования или нейтрализации соляной кислоты в желудке и устранения гипергастринемии. Наиболее частые причины смерти больных с синдромом Золлингера—Эллисона — метастазы опухоли в жизненно важные органы, кровотечение, послеоперационные осложнения. Примерно у 1/4 больных с синдромом Золлингера—Эллисона одновременно выявляются аденомы и других эндокринных желез: гипофиза, надпочечников, паращитовидных желез [4].

Медикаментозная терапия синдрома Золлингера—Эллисона долгое время была неэффективной. Антацидные препараты, известные в то время, позволяли лишь кратковременно облегчить состояние больных (продолжительность их действия чаще всего составляла лишь 30–90 мин). В 1977 г. [5] было замечено, что однократное введение в желудок через зонд некоторых антацидных препаратов, содержащих алюминий (в том числе и прием фосфалугеля больными язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки), приводит к значительному повышению рН и концентрации гастрин в сыворотке крови. Было высказано предположение, что повышение уровня гастрин в сыворотке крови больных язвой двенадцатиперстной кишки после введения (приема) антацидных препаратов обусловлено повышением внутрижелудочной рН, индивидуальной реактивностью организма, состоянием язвы, вагусными влияниями и другими факторами. Возможно, результат такого воздействия на уровень кислоты, выделенной в желудок париетальными клетками слизистой оболочки, в какой-то степени объяснял некоторое улучшение состояния больных с синдромом Золлингера—Эллисона, которых лечили антацидными препаратами.

Остальные препараты в терапевтических дозах были неэффективны или применение их в высоких дозах приводило к осложнениям. В частности, использование достаточно высоких доз антихолинэргических препаратов в лечении больных приводило к появлению выраженной сухости в полости рта (больных беспокоила жажда), запоров, рези в глазах (появлялись красноватые пятна). В виде монотерапии антихолинэргические препараты не позволяли и значительно ингибировать кислотообразование в желудке. Неудачи медикаментозной терапии тех лет привели Г.Т. Бурчинского [4] к печальному выводу, что чрезмерное выделение соляной кислоты при синд-

роме Золлингера—Эллисона невозможно подавить консервативными методами.

Определенные надежды были связаны с появлением простагландина E₂, однако его использование в лечении больных также не дало существенных положительных результатов. Поэтому больным, как правило, проводили гастрэктомию, которая, как полагали, устраняла болезнь, связанную с гиперсекрецией соляной кислоты, и способствовала выздоровлению больных. Однако операционная смертность при проведении этой операции была достаточно высокой вследствие значительного ухудшения состояния больных и возникающих во время операции осложнений. После гастрэктомии нередко возникали рефлюкс-эзофагит и ассоциированные с ним симптомы, а также такие клинические проявления, как чувство раннего насыщения после приема пищи, признаки демпинг-синдрома, диарея, анемия, снижение массы тела.

Частота подобных осложнений не была известна в связи с тем, что не проводилось систематического изучения ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения больных. Иногда у пациентов с множественными опухолями возникал эндокринный неопластический синдром, сочетающийся с гиперпаращитовидизмом. Парагиперидэктомия, проводимая таким больным, улучшала контроль секреции соляной кислоты и несколько облегчала состояние больных.

Лишь с появлением блокаторов H₂-рецепторов гистамина, способных значительно ингибировать кислотообразование в желудке, эффективность терапии синдрома Золлингера—Эллисона значительно возросла. Это был существенный эволюционный скачок в медикаментозной терапии синдрома. Появление циметидина, а затем и ранитидина дало возможность значительно повысить эффективность лечения больных. К сожалению, увеличение «стандартной» дозировки этих препаратов, особенно на продолжительный срок, приводило к появлению побочных эффектов и осложнений.

С появлением блокаторов H₂-рецепторов гистамина третьего поколения (фамотидина) вероятность появления побочных эффектов уменьшилась, особенно при увеличении дозировки этих препаратов (лечении больных в течение более продолжительных сроков). Было замечено, что фамотидин (гастросидин, квамател) в дозе по 40 мг 2 раза в сутки улучшает состояние и повышает качество лечения больных с синдромом Золлингера—Эллисона. Небольшая стоимость этих препаратов и нередко относительно большие сроки лечения определяют некоторые преимущества фамотидина перед ингибиторами протонного насоса при умеренном повышении кислотообразования в желудке у больных с синдромом Золлингера—Эллисона. Сочетанное применение блокаторов H₂-рецепторов гистамина и антацидных препаратов позволяет снизить уровень кислоты в желудке и, следовательно, повысить эффективность лечения больных.

В настоящее время установлено, что ингибиторы протонного насоса обладают более выраженной активностью в подавлении кислотообразования в же-

лудке и на более продолжительный срок (по сравнению с антацидными препаратами и блокаторами H₂-рецепторов гистамина). Эти ингибиторы обычно назначают при любых вариантах кислотообразования в желудке у больного с синдромом Золлингера—Эллисона. Назначение последних особенно целесообразно в случаях рефрактерности больных к блокаторам H₂-рецепторов гистамина (в том числе и при отсутствии достаточного уровня ингибирования выделения соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка).

Проведение теста на снижение кислотной продукции и/или суточной рН-метрии позволяет своевременно корректировать лечение. В лечении больных с синдромом Золлингера—Эллисона это дает возможность в зависимости от индивидуального состояния кислото-

образующей функции желудка использовать как блокаторы H₂-рецепторов гистамина, так и ингибиторы протонного насоса. В тяжелых случаях более целесообразно использовать ингибиторы протонного насоса. С учетом индивидуальных особенностей конкретных больных [6] эти препараты при синдроме Золлингера—Эллисона иногда назначают больным в дозах до 160 мг/сут. Рабепразол в дозе 60 — 120 мг/сут дает возможность удерживать базальную продукцию соляной кислоты на уровне менее 10 ммоль/час [7], что снижает вероятность появления эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Основные критерии эффективности медикаментозной терапии синдрома Золлингера—Эллисона — прекращение диареи и исчезновение болей в эпигастральной области.

Литература

1. Culture of Zollinger — Ellison Tumor Cells / L.M. Lichtenberger, J. Lechago, G.J. Dockray, E. Passaro // *Gastroenterol.*— 1975; 68, 5(1): 1119–1126.
2. *McGuigan J.E.* The Radioimmunoassay of Gastrin. Clinical Considerations // *J. Am. Med. Ass.*— 1976; 235, 4: 405–406.
3. *Васильев Ю.В.* Болезни органов пищеварения. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина.— М.: Дубль Фрейг, 2002.— 93 с.
4. *Бурчинский Г.И.* Язвенная болезнь // *Руковод. по внутренним болезням.*— М.: Медицина, 1965.— Т. 4.— С. 183–236.
5. *Feurle G.E.* The Action of Antacids on Serum Gastrin Concentrations in Man // *Klin. Wschr.*— 1977; 55, 21: 1039–1042.
6. Control of gastric acid Hypersecretion in the management of patient with Zollinger–Ellison syndrome / D.S. Metz, J.R. Pisegna et al. // *Wid. J. Surg.*— 1993; 17: 463–468.
7. Rabeprazole therapy effective in Zollinger–Ellison syndrome and Idiopathic acid hypersecretion / M. Mignon, M. Merrouchem, J. Gardner et al. // *Gut.*— 1999; 44 (1): A125 (abstract no, TH 500).

Поступила 12.05.2004

ZOLLINGER—ELLISON SYNDROME

Yu.V. Vasiliev

S u m m a r y

Clinical characteristics of Zollinger-Ellison syndrome is given. Its instrumental and laboratory diagnosis as well as up-to-date drug therapy are described.