

## Эволюция клинических представлений о синдроме Золлингера—Эллисона

И.В. МАЕВ, Д.Н. АНДРЕЕВ, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, Е.В. БАРКАЛОВА

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

### Evolution of clinical ideas about Zollinger—Ellison syndrome

I.V. MAEV, D.N. ANDREYEV, YU.A. KUCHERYAVYI, E.V. BARKALOVA

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia

#### Аннотация

Представлены современные взгляды на диагностику и лечение синдрома Золлингера—Эллисона (СЗЭ). Подчеркивается важность включения СЗЭ в круг дифференциальной диагностики у пациентов с часто рецидивирующими и резистентными к терапии стандартными дозами ингибиторов протонного насоса эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Представлен современный поэтапный алгоритм диагностики обсуждаемой патологии. Рассмотрены актуальные и перспективные методы лечения больных с СЗЭ.

*Ключевые слова:* синдром Золлингера—Эллисона, гастринома, нейроэндокринная опухоль, гастрин, гипергастринемия, гиперацидность.

The paper gives the current views of the diagnosis and treatment of Zollinger—Ellison syndrome (ZES). It underlines the importance of including ZES in differential diagnosis in patient with frequently recurrent and standard-dose proton pump inhibitor therapy-resistant erosive and ulcerative lesions of the upper gastrointestinal tract. It provides the current stepwise algorithm for the diagnosis of the pathology in question. Relevant and promising treatments in patients with ZES are considered.

*Key words:* Zollinger—Ellison syndrome, gastrinoma, neuroendocrine tumor, gastrin, hypergastrinemia, hyperacidity.

БУЖС — базальный уровень желудочной секреции  
ГСК — гастрин в сыворотке крови  
ДПК — двенадцатиперстная кишка  
ИПН — ингибитор протонного насоса  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
МЭН-1 — множественная эндокринная неоплазия 1-го типа  
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

НЭО — нейроэндокринная опухоль  
ПЖ — поджелудочная железа  
СЗЭ — синдром Золлингера—Эллисона  
СК — соляная кислота  
СО — слизистая оболочка  
СРС — скintiграфия рецепторов к соматостатину  
УЗИ — ультразвуковое исследование

**История изучения и дефиниция.** Синдром Золлингера—Эллисона (СЗЭ) является наиболее грозной патологией, ассоциированной с гиперсекрецией соляной кислоты (СК) в желудке. При этом, несмотря на более чем полувековую историю изучения данной патологии, ее клиническое значение в мировом медицинском сообществе приобретает все большую актуальность, во многом определяемую раскрытием новых молекулярных механизмов и трудностями на пути диагностики и лечения СЗЭ.

В 1955 г. американские хирурги медицинского центра Университета штата Огайо (США) R. Zollinger и E. Ellison сделали сообщение о 2 пациентках с рецидивирующими и рефрактерными к лечению множественными язвенными дефектами двенадцатиперстной кишки (ДПК), выраженной гиперсекрецией СК и не-бета-клеточными опухолями в поджелудочной железе (ПЖ) [1]. Специалисты сделали предположение, что причина гиперсекреции СК кроется в гормоне, продуцируемом данными опухолями. Пятью годами позже R. Gregory и соавт. [2] установили причинно-следственную связь СЗЭ с гиперпродукцией гастрина, открыв

историю исследования данной патологии, которая объединяет научные и практические интересы большого числа специалистов — от генетиков и патофизиологов до гастроэнтерологов, эндокринологов и онкологов.

По современным представлениям, СЗЭ — это клинический синдром, обусловленный гипергастринемией, ассоциированной с эктопической продукцией гастрина нейроэндокринной опухолью (НЭО), продуцирующей гастрин, — гастриномой [3, 4].

**Эпидемиология.** Гастринома — вторая по частоте НЭО ПЖ после инсулиномы [5]. В большинстве случаев гастриномы являются спорадическими (несемейными), однако примерно в 25% случаев ассоциированы с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1) [3, 4]. Так, согласно различным выборкам, гастринома с СЗЭ выявляется у 20—61% пациентов с синдромом МЭН-1, и наоборот, синдром МЭН-1 выявляется у 30—38% всех пациентов с гастриномами [4, 6, 7].

По данным литературы, ежегодная заболеваемость СЗЭ составляет 0,5—1,5 на 1 млн человек [4]. Заболеваемость синдромом МЭН-1 составляет 0,2—2 на 100 тыс. населения [8]. При анализе этиологической структуры язвенных поражений желудка и ДПК СЗЭ составляет 0,1—1% [3, 4]. СЗЭ обычно выявляется в возрасте

#### Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, член.-корр. РАМН

Кучерявый Юрий Александрович — к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Баркалова Елена Вячеславовна — асс. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

#### Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич — асс. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; тел.: +7(905)524-2553; e-mail: dna-mit8@mail.ru

41—53 лет, несколько чаще у мужчин (соотношение мужчин и женщин 3:2) [4, 7, 9].

**Патогенез и патоморфология.** В основе возникновения гастрином лежат генетические мутации, приводящие к бесконтрольной пролиферации гормонально-активных клеток. При этом источником развития НЭО, продуцирующих гастрин, являются мультипотентные стволовые клетки [10].

К настоящему времени многочисленные исследования показали, что в отличие от наиболее распространенных неэндокринных опухолей (например, рака толстой кишки или аденокарциномы ПЖ) мутации общих онкогенов (*Ras*, *Fos*, *c-Myc*, *Src*, *Jun*) и общих генов — супрессоров опухоли (*p53*, *Rb*) менее характерны и являются редкостью для большинства НЭО, в том числе гастрином [11, 12].

Идентифицирование генетических мутаций, ответственных за иницирование онкогенеза при спорадических гастриномах, мало изучено. Тем не менее недавние исследования свидетельствуют о мутациях генов онкосупрессоров, таких как *INK4a* (*CDKN2A/MTS-1*) и *Smad4* [11—14]. Инактивирующие мутации этих генов приводят к дисрегуляции ингибиторов циклинзависимых киназ — *p15Ink4b*, *p16Ink4a*, *p27Kip1* и *p21Waf1/Cip1* на различных уровнях сигнальной трансдукции в клетке [11, 15, 16].

В 14—45% случаев гастрином выявляется амплификация протоонкогена *HER2/neu*, приводящая к усиленной инициации ряда сигнальных путей, ответственных за пролиферацию и динамику клеточного цикла. В частности, к таким путям относят *PI3K/AKT/mTOR* и *Ras/Raf/MEK/MAPK*. Данные патологические изменения часто ассоциируются с мультифокальным или метастатическим характером поражения [12, 17, 18].

Повышенная экспрессия факторов роста и их рецепторов при гастриномах активно изучалась в последние десятилетия. По данным Р. Peghini и соавт. [19], гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста выявляется у 18% пациентов с гастриномами и часто коррелирует с наличием метастатического поражения и соответственно неблагоприятным клиническим прогнозом. В другом исследовании М. Furukawa и соавт. [20], уровень гиперэкспрессии рецептора инсулиноподобного фактора роста 1-типа также был связан с агрессивностью и метастатической активностью опухоли.

Развитие гастрином в рамках синдрома МЭН-1 имеет несколько иную концепцию онкогенеза. Синдром ассоциирован с инактивирующей мутацией гена *MEN1*, картированного в 1988 г. в перичентрической области 11-й хромосомы (локус 11q13) [21]. В настоящее время согласно данным литературы идентифицировано более 1336 различных мутаций гена *MEN1* [22].

Продуктом гена *MEN1* является 610-аминокислотный белок онкосупрессор — менин, регулирующий различные функции клеточного и геномного гомеостаза. Так, менин подавляет транскрипционную активность ядерного фактора  $\kappa$ B и транскрипционного фактора JunD, ингибирует экспрессию каталитического компонента теломеразы человека — обратную транскриптазу теломеразы, а также в кооперации с белковым комплексом MLL (mixed lineage leukemia) регулирует экспрессию ингибиторов зависимых от циклина киназ — *p18INK4C* и *p27Kip1* [11, 13, 23—25].

Морфоструктурное строение гастрином варьирует, опухоль может быть трабекулярной, солидной или железистой. Размеры опухолей варьируют от 0,4 до 15 см, и в среднем составляют 4 см [26]. При этом отмечается, что гастриномы с локализацией в стенке ДПК имеют малые размеры, редко превышающие 1 см [4, 27]. Клетки опухоли круглой формы с небольшими ядрами и различимыми ядрышками. Они, как правило, умеренно- или высокодифференцированные и экспрессируют иммунофенотипические маркеры НЭО (хромогранин А, синаптофизин, нейроспецифическая энолаза и др.) [26—28].

**Локализация, естественное течение и прогрессирование гастрином.** По современным данным, наиболее частой локализацией гастрином являются стенка ДПК (60—80%) и ПЖ (10—40%) [4, 5, 27, 29, 30]. Эти наблюдения резко отличаются от старых данных литературы, где указывалось, что в 80% случаев гастриномы локализуются в ПЖ и лишь в 12—20% — в ДПК [31]. Диаметральные изменения в воззрении на локализацию гастрином за

последние несколько десятилетий, безусловно, связаны с совершенствованием инструментальных диагностических методик. Более редко гастриномы локализуются в яичниках, печени, желчных путях, желудке, почечной капсуле и в тощей кишке [4, 29, 30].

Известно, что около 80% гастрином локализуются в анатомической области, называемой «треугольник гастриномы» (gastrinoma triangle). Границами его являются место слияния пузырного и общего желчных протоков, точка между средней и нижней третями ДПК и проекция зоны соединения головки и тела ПЖ (рис. 1) [32].

Согласно ранним данным литературы гастриномы являются достаточно агрессивными опухолями, с высоким процентом малигнизации, варьирующим от 60 до 90 [31]. Тем не менее предполагается, что мнение о безусловной злокачественности гастрином несколько завышено. Два исследования национальных институтов здоровья США выявили, что для гастрином характерны две основные модели роста [33, 34]: агрессивный характер (злокачественное течение с частотой 25% случаев от всех гастрином) и неагрессивный характер (условно доброкачественное течение — 75%). При этом 10-летняя выживаемость у пациентов с опухолями агрессивного роста составляет только 30%, тогда как в группе пациентов без агрессивного роста — 96% [33, 34].

Как правило, гастринома метастазирует в печени, регионарных лимфатических узлах и костях. Реже выявляются метастазы в селезенке, брюшине и средостении. Важным предиктором наличия метастазов в печени служит локализация опухоли в ПЖ при размерах более 3 см [4, 30].

Важно отметить, что наличие метастазов в костях является неблагоприятным прогностическим фактором. Выживаемость таких пациентов составляет  $1,9 \pm 0,4$  года [35]. При этом среди всех случаев поражения скелета у человека наиболее часто поражаются губчатые кости — таза (75%), лопатки и ребра [4].

**Клиническая картина** СЗЭ является прямым отражением гиперсекреции СК. Локализация гастриномы (ДПК или ПЖ) существенно не влияет на вариабельность и характер симптоматики у пациентов с СЗЭ [27]. Частота основных клинических проявлений представлена в табл. 1.

Эрозивно-язвенное поражение желудка и ДПК при СЗЭ сопровождается характерными болями в эпигастрии «язвенно-подобного» типа и выявляется у 75—98% пациентов [4, 7, 9]. На первых этапах заболевания болевой абдоминальный синдром является абсолютно типичным и мало чем отличается от других форм язвенной болезни (ассоциированной с *Helicobacter pylori* или индуцированной применением нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП) [27]. На данном этапе предположить СЗЭ позволяет агрессивное (с частыми обострениями — 3—5 раз

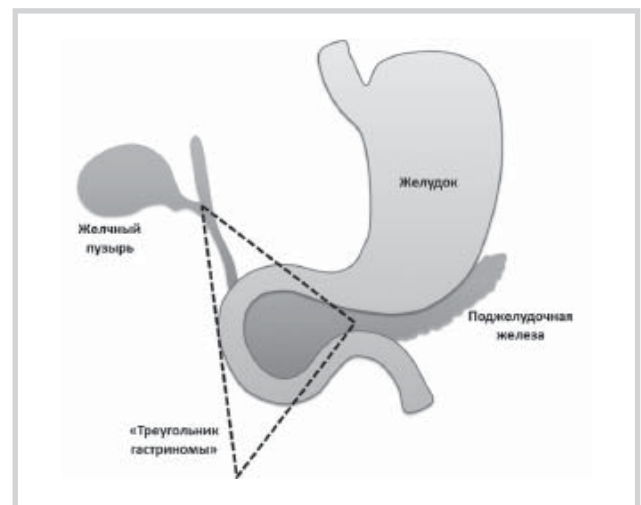


Рис. 1. Условная анатомическая область «треугольник гастриномы».

Таблица 1. Частота основных клинических проявлений при СЗЭ (сводные данные по [4, 7, 9, 31]), %

Клиническое проявление	Данные национальных институтов здоровья США	Данные литературы
Абдоминальный болевой синдром	75	26—98
Диарея	73	17—73
Изжога	44	0—56
Тошнота	30	8—37
Рвота	25	26—51
Кровотечения	24	8—75
Перфорация	5	5—18
Стриктуры пищевода	4	4—6

в год и более) и/или рефрактерное к стандартной терапии течение болезни [3, 4, 7, 9]. Кроме того, у большинства пациентов с СЗЭ отсутствует *H. pylori* (50—90%) и не имеют длительного в анамнезе приема НПВП [36]. Условной особенностью СЗЭ являются эпизоды рвоты кислым желудочным содержимым на высоте болей [3]. В дальнейшем по мере прогрессирования СЗЭ боли могут приобретать постоянный характер.

В настоящее время большинство пациентов с СЗЭ имеют типичную локализацию и характер язвенных дефектов ДПК на момент постановки диагноза, что контрастирует с более ранними данными литературы об атипичности локализации (постбульбарные язвы, язвы тощей кишки), а также наличии множественных язвенных дефектов [4, 7, 27]. Следует отметить, что у 18—29% пациентов на момент постановки диагноза СЗЭ язвенные дефекты могут не обнаруживаться; это обусловлено циклическим течением болезни (обострение, ремиссия) и применением ингибиторов протонного насоса (ИПН) до проведения эндоскопического исследования [9].

Явления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в частности изжога выявляется у (56%) больных СЗЭ [9]. Тяжесть рефлюкс-эзофагита по Лосанджелесской классификации при СЗЭ может варьировать от легких степеней (А, В) до тяжелых (С, D) с развитием таких осложнений, как стриктуры и пищевод Баррета [37].

Согласно современным данным частота развития осложненного эрозивно-язвенного поражения желудка и ДПК, а также рефлюкс-эзофагита в рамках СЗЭ не превышает 30%, что, несомненно, связано с успехами антисекреторной терапии, достигнутыми в последние годы [38].

Диарея является вторым после абдоминальной боли наиболее частым симптомом СЗЭ (до 73% пациентов). В 9—10% случаев диарея может быть первым и единственным симптомом СЗЭ [9]. В основе развития хронической диареи при СЗЭ также лежит гиперпродукция СК. Она оказывает прямое разрушающее действие на слизистую оболочку (СО) тонкой кишки, а также индуцирует развитие компенсаторной секреторной диареи. Кроме того, низкие значения внутрипросветного pH в ДПК и начальных отделах тощей кишки сохраняют высокую активность пепсина, обладающего детергентными свойствами по отношению к энтероцитам [4, 27, 39].

Развитие стеатореи — результат инактивации панкреатических липазы и фосфолипазы под воздействием кислого внутрипросветного содержимого ДПК. Помимо этого происходит precipitation ряда желчных кислот с нарушением формирования мицелл, что еще более усугубляет всасывание жиров (крупных гидрофобных молекул) альтернативными путями (пиноцитоз) в тонкой кишке [3, 4].

Клиническая картина СЗЭ при спорадических гастриномах и гастриномах в рамках синдрома МЭН-1 не имеет высокоспецифичных отличий. Тем не менее необходимо обратить внимание на ряд особенностей, которые должны ориентировать врача на возможное сочетание СЗЭ с синдромом МЭН-1 [7, 9, 40, 41]:

- 1) нефролитиаз и почечные колики в анамнезе (47%);
- 2) более ранний возраст дебюта заболевания (средний возраст дебюта 34 года);

3) отягощенный по эндокринопатиям семейный анамнез (72%);

4) гиперпаратиреоз (88—94%);

5) заболевания гипофиза (31—60%);

6) карциноидные опухоли желудка/bronхов/вилочковой железы (6—30%);

7) другие функционально-активные НЭО ПЖ (6—16%).

Таким образом, диагноз СЗЭ должен быть предположен у всех пациентов с тяжелой, *H. pylori*-негативной и не ассоциированной с НПВП, резистентной к терапии язвенной болезнью желудка или ДПК; с тяжелым рефлюкс-эзофагитом; с диареей неясной этиологии; с отягощенным по эндокринопатиям семейным анамнезом [3, 4, 9, 27].

Кроме того, ориентировать на диагноз СЗЭ должны утолщенные складки СО желудка. Эта особенность, выявляемая при эзофагогастроуденоскопии, служит отражением гиперпластических процессов в СО желудка и выявляется в 94% случаев [9].

**Лабораторно-инструментальная диагностика.** Несмотря на совершенствование диагностических методик и повышение осведомленности врачей, СЗЭ продолжает диагностироваться с существенной задержкой. От момента появления симптоматики до постановки диагноза проходит, как правило, от 4 до 6 лет [7, 9]. Одной из главных причин такой тенденции является широкое использование ИПН, которое в большинстве случаев усложняет и задерживает постановку правильного диагноза. Высокая эффективность и длительность действия по сути могут маскировать СЗЭ, особенно в дебюте заболевания. В то же время длительное применение ИПН может само индуцировать компенсаторную гипергастринемию, приводя к ложной диагностике СЗЭ. Так, длительная терапия ИПН таких состояний, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная с *H. pylori*, язвенная болезнь, в 80—100% случаев приводит к гипергастринемии с повышением уровня гастринина в сыворотке крови (ГСК) до 5 раз [4, 42, 43].

Безусловно, одним из основных методов диагностики СЗЭ является определение уровня ГСК. У 97—99% пациентов с СЗЭ определяется гипергастринемия [44].

Норма уровня ГСК составляет менее 150 пг/л. У пациентов с СЗЭ определяется как минимум десятикратное увеличение этого показателя (как правило, за расчетную точку принимают уровень >1000 пг/мл) [4, 30, 42, 44].

Для исключения ложноположительных результатов перед определением уровня ГСК целесообразно отменить прием ИПН на срок не менее 1 нед [43, 44]. В данный период времени, когда ожидается нормализация уровня ГСК у лиц без СЗЭ, у пациентов с симптоматической целью допускается применение антацидных препаратов, хотя данный обсуждаемый экспертами вопрос не регламентируется никакими стандартами.

Для исключения других причин гипергастринемии (атрофический гастрит, ассоциированный с *H. pylori* гастрит, пернициозная анемия, хроническая почечная недостаточность, применение антисекреторной терапии, ваготомия) целесообразно повторное определение уровня ГСК в совокупности с pH желудочного сока [42, 44, 45]. В силу кратковременности исследования определение pH во время проведения эндоскопического исследования не-

достаточно информативно. Методом выбора является суточная внутрижелудочная рН-метрия. Непрерывный тип кислотообразования, стойкая гиперацидность с  $\text{pH} \leq 1,5$  и повторный уровень ГСК  $>1000$  пг/мл служат существенным основанием постановки диагноза СЗЭ. Значение рН от 1,5 до 2,5 соответствует нормальному уровню кислотообразования, а более 2,5 — гипоацидности, что исключает диагноз СЗЭ. В случае, если рН желудочного сока  $\leq 1,5$ , а повторный уровень ГСК располагается в диапазоне от 150 до 1000 пг/мл, рекомендуется проведение провокационных проб с внутривенным введением кальция (5 мг/кг в 1 ч в течение 3 ч) или секретина (3 ед/кг в 1 ч) [44, 46].

В настоящее время наиболее широко распространен провокационный тест с использованием синтетического секретина. Положительным диагностическим критерием данного теста долго считали увеличение уровня ГСК более чем на 200 пг/мл. Однако относительно недавно показано, что увеличение уровня ГСК более чем на 120 пг/мл имеет значительно более высокую чувствительность, чем прежний критерий (94% против 83%), без потери специфичности (100%) [46].

В качестве альтернативы провокационным тестам на этом этапе диагностического поиска может применяться тест определения базального уровня желудочной секреции (БУЖС). Базальная секреция кислоты более 15 мэкв/ч (или 5 мэкв/ч после частичной резекции желудка) заставляет предположить диагноз СЗЭ [47]. Стоит отметить, что в настоящее время в России определение БУЖС с помощью аспирационного метода изучения уровня кислотообразования практически не производится. Наиболее распространен в клинической практике метод 24-часовой внутрижелудочной рН-метрии, позволяющий оценить уровень кислотообразования как натощак, так и после еды. С нашей точки зрения, в случае, если рН желудочного сока  $\leq 1,5$ , т.е. соответствует гиперацидности, а повторный уровень ГСК располагается в диапазоне от 150 до 1000 пг/мл, целесообразно проведение 48-часовой внутрижелудочной рН-метрии, что может повысить чувствительность метода. При подобной модификации уровень кислотообразования у пациентов оценивается на протяжении последующих 2 сут, что повышает диагностическую значимость полученных результатов. Для пациентов с СЗЭ характерен непрерывный тип кислотообразования с выраженным закислением на всех 3—5 регистрирующих датчиках. Как правило, рН-грамма имеет малый размах колебаний, рН не превышает 1, чаще варьирует от 0,2 до 0,5. Достаточно характерными является наличие большого количества «кислых рефлюксов в пищевод». Практически отсутствует ощелачивающее действие пищи. Основные этапы названного алгоритма диагностики СЗЭ приведены на рис. 2.

При подозрении на ассоциацию СЗЭ с синдромом МЭН-1 необходимо определение уровня хромогранина А. Уровень последнего выше 10 нмоль/л (норма 4,5 нмоль/л) указывает на наличие синдрома МЭН-1. При этом уровень  $>75$  нмоль/л часто связан с неблагоприятным клиническим прогнозом [3, 48]. Кроме того, возможно применение молекулярно-генетических методов исследования для выявления герминальных мутаций в гене *MEN1* [6, 21].

Для определения локализации и стадии опухоли, а также в целях выявления метастазов необходимо применение дополни-

тельных визуализационных методов диагностики. Однако ввиду небольших размеров новообразований большинство методов визуализации имеют достаточно ограниченное значение [4, 49, 50].

Наиболее важным методом диагностики на этой стадии является сцинтиграфия рецепторов к соматостатину (СРС) с использованием  $^{111}\text{In}$ -пентетреотида и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Современные исследования показали, что данный метод имеет наивысшую чувствительность при определении локализации опухоли и выявлении метастазов по сравнению с традиционными визуализационными методами исследования. Этот факт позволяет позиционировать его как метод выбора при первичном обследовании пациентов с СЗЭ. В целом СРС приводит к выявлению первичной локализации гастриномы в 58—77% случаев, а метастазов — в более чем 88% случаев [3, 4, 49—51].

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ) — ценный метод диагностики гастрином, локализованных в ПЖ, с чувствительностью более 85%. Однако чувствительность этого метода при визуализации гастрином, локализованных в стенке ДПК, не превышает 50% [49, 52].

Традиционные методы визуализации, к которым относятся компьютерная томография и магнитно-резонансная томография (МРТ), имеют низкую чувствительность, коррелирующую с размерами опухоли. Так, при гастриномах размером менее 1 см чувствительность не превышает 20%, размером 1—3 см — 30—40%, более 4 см — превышает 50% [4, 49—51]. Тем не менее МРТ считается одним из наиболее чувствительных методов визуализации метастазов в печени и костях скелета у пациентов с НЭО и рекомендуется для мониторинга ответа на терапию [50] (табл. 2).

Примерно у 20% пациентов традиционные методы визуализации и СРС не позволяют выявить признаки объемного образования и его локализацию [33]. В таких случаях целесообразно проведение лапароскопии с выполнением интраоперационного УЗИ или трансиллюминации ДПК [53].

**Лечение.** Радикальным методом лечения является хирургическое удаление солитарной опухоли в случае ее обнаружения указанными методами. У больных с синдромом МЭН-1, неоперабельных больных (с метастатическим распространенным процессом) или в случае невозможности обнаружения опухолевого очага в большинстве случаев применимы методики консервативного лечения и/или паллиативного хирургического лечения, представленные ниже.

Первый опыт радикального лечения гастрином имел неудовлетворительные результаты с полным излечением после радикальной резекции в пределах 10%. Вероятно, это было связано с возможностью диагностики только крупных новообразований и низкой разрешающей способностью методик визуализации в выявлении метастатических очагов, что способствовало впечатлению о псевдорадикальности вмешательства. В настоящее время результаты радикального хирургического лечения более оптимистичные — примерно у 50% пациентов с СЗЭ отмечается излечение без последующего рецидивирования в течение 5—10 лет проспективного наблюдения [48, 54, 55]. Безусловно, такие результаты обусловлены совершенствованием диагностических методик, позволяющих выявлять опухоли малых размеров внепанкреати-

**Таблица 2. Чувствительность различных методов визуализационной диагностики при выявлении гастрином (сводные данные [4, 49—53])**

Метод	Локализация, %	
	первичной опухоли	метастазов
УЗИ органов брюшной полости	22 (6—70)	44 (14—76)
Компьютерная томография	42 (33—100)	70 (35—100)
МРТ	27 (21—100)	80 (67—100)
Селективная абдоминальная ангиография	70 (35—100)	—
Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов	70 (58—77)	93 (88—100)
Эндоскопическое УЗИ	70 (40—100)	—
Интраоперационное УЗИ	91 (80—100)	—

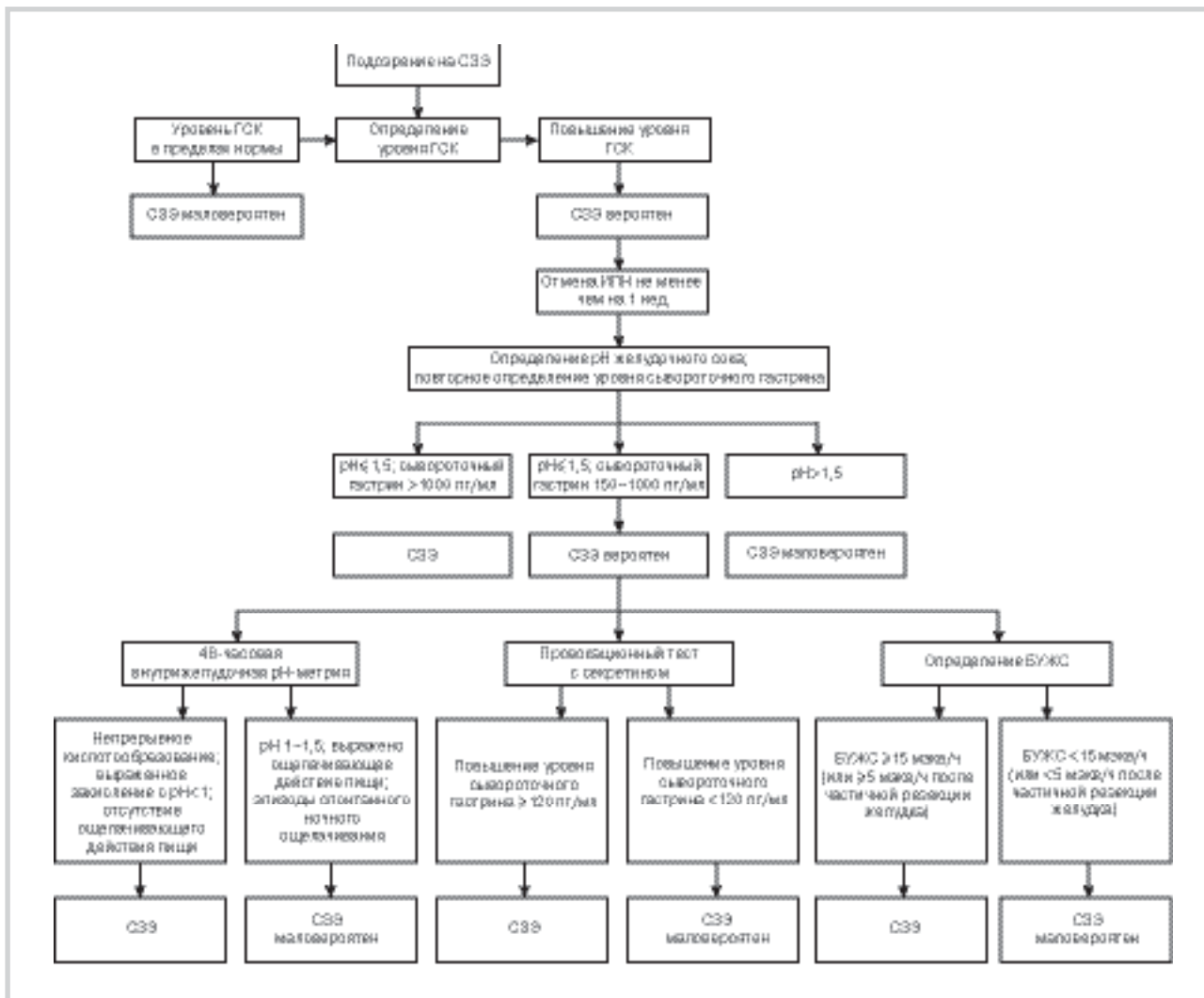


Рис. 2. Алгоритм диагностики СЗЭ.

ческой локализации. Существуют указания, что при невозможности определения точной локализации опухоли и в случае предпочтения хирургической тактики лечения в ходе диагностической лапаротомии необходима тщательная ревизия зоны ДПК с проведением дуоденотомии и визуальной и пальпаторной оценки всех стенок ДПК для поиска опухолей, не визуализированных на предоперационном этапе [55].

Вопрос о проведении хирургического вмешательства у пациентов с СЗЭ в рамках синдрома МЭН-1 является довольно спорным. Частота излечения после хирургических вмешательств у пациентов этой группы не превышает 5%. Поскольку в ряде исследований продемонстрировано, что у пациентов с СЗЭ в рамках синдрома МЭН-1 опухоли <2 см не связаны с повышенной смертностью, панкреатодуоденальная резекция (операция Уиппла) рекомендуется лишь при размерах опухоли более 2 см в головке ПЖ [56].

Главными целями медикаментозной терапии СЗЭ является снижение гиперсекреции СК, а также контроль роста опухоли и ее метастатической активности [3, 4, 39, 41, 43].

В настоящее время «золотым стандартом» антисекреторной терапии считается применение ИПН, эффективность которых у пациентов этой категории доказана [39, 41]. Главная цель применения ИПН у пациентов с СЗЭ — достижение стойкой клинической и эндоскопической ремиссии. Различные исследования

показали, что в случаях неосложненного СЗЭ надежным критерием, отражающим адекватный контроль секреторной функции, является БУЖС менее 10 мэкв/ч до момента следующего приема препарата. В случаях СЗЭ, ассоциированного с синдромом МЭН-1, тяжелым рефлюкс-эзофагитом, или у пациентов с частичной резекцией желудка — ниже 5 мэкв/ч [39, 57].

Для достижения указанных целей терапии ИПН при неосложненном СЗЭ рекомендуется начальная доза, эквивалентная 60 мг/сут омепразола. В остальных случаях суточная доза должна быть в 2 раза выше с разделением на два приема (по 60 мг 2 раза в день). Если уровень БУЖС на фоне указанных доз продолжает оставаться более 10 мэкв/ч, дозу ИПН следует постепенно увеличивать и/или делить на 2 приема до достижения обозначенной цели [3, 4, 39, 41, 43, 57].

По достижении устойчивого контроля секреторной функции желудка дальнейшее динамическое наблюдение подразумевает проведение эндоскопического исследования и оценку кислотопродукции не реже чем 2 раза в год [4, 39].

Завершая раздел, посвященный применению ИПН у больных СЗЭ, следует отметить, что данные лекарственные средства при правильном подборе дозы позволяют обеспечить отсутствие рецидивов язв, что существенно сказалось на спектре причин летальности. Действительно, значительно снизилась летальность от кровотечений и прободений и увеличилась продолжитель-

ность жизни больных СЗЭ, в связи с чем в последние десятилетия более половины случаев летальных исходов у больных СЗЭ обусловлены прогрессированием опухолевого процесса [39]. С учетом этого весьма перспективны методики, позволяющие приостановить злокачественное течение гастрином. Таким эффектом обладают синтетические аналоги соматостатина, способные не только подавлять секрецию СК, но и оказывать противоопухолевое действие. Наиболее распространенным на рынке аналогом соматостатина является октреотид. Препарат рекомендуется назначать в дозе 0,05–0,2 мг 2–3 раза в сутки внутримышечно [3]. Кроме того, на рынке доступны пролонгированные длительно действующие аналоги соматостатина (ланреотид, октреотид ЛАР и др.), целесообразность применения которых определяется сопоставимой эффективностью при существенно меньшей стоимости, рассчитанной на месяц лечения. К настоящему времени существует только одно исследование по оценке эффективности октреотида в рамках контроля опухолевого роста у пациентов с метастатическими гастриномами. В этом исследовании, проведенном в группе из 15 больных, показано, что у 53% пациентов отмечалось дальнейшее прогрессирование роста опухоли, у 47% — стабилизация и лишь у 6% удалось достичь уменьшения размеров опухоли. В дальнейшем у пациентов, которые ответили на лечение, зафиксирована длительная стабилизация опухоли, а частота побочных эффектов была ниже, чем в группе больных, получавших системную химиотерапию [58].

В последнее время в целях стабилизации роста опухоли при различных НЭО ПЖ, в том числе при гастриномах, нередко применяют интерферон- $\alpha$  (в ряде случаев в комбинации с октреотидом). Согласно данным литературы терапия интерфероном- $\alpha$  приводит к стабилизации опухоли в 20–40% случаев, а в 12% случаев способна привести к ее регрессии [4, 39, 59].

*Лечение при метастатических формах гастрином.* В настоящее время, в эпоху применения ИПН, распространение опухолевого процесса (метастазирование) является основной причиной смертности при СЗЭ. Десятилетняя выживаемость у пациентов без метастазов и с метастазами только в лимфатических узлах составляет 96–100%, а с метастазами в печени — 26–30% [34, 35].

Лечение при метастатических формах гастрином представляет серьезную проблему. Современные рекомендации регламентируют комбинированное назначение стрептозотоцина и доксорубина как наиболее эффективной схемы [60, 61]. Назначение комбинации стрептозотоцина с 5-фторурацилом рассматривается в качестве альтернативной схемы [60].

Выполнение циторедуктивных операций показано лишь 10–15% пациентов с СЗЭ, имеющих метастазы в печени. Про-

цент излечения при данном типе хирургического вмешательства незначительный, однако предполагается, что он может способствовать увеличению выживаемости, хотя проспективных исследований, доказывающих это, не существует [62].

Многообещающими представляются перспективы применения радиочастотной абляции при метастатических формах НЭО ПЖ. Частота ответа на терапию достаточно высока (обычно более 80%), побочные явления редки [63]. Другое перспективное направление для пациентов с неоперабельными и/или метастатическими опухолями — пептидная радионуклидная терапия с мечеными аналогами соматостатина. В частности, методика с использованием  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-D-Phe1-Trp3-октреотида недавно предложена в качестве паллиативного метода лечения пациентов с НЭО желудочно-кишечного тракта. Тем не менее данный метод пока не имеет широкого распространения в клинической практике, а также нередко ассоциирован с побочными явлениями, такими как миело- и нефротоксичность [64]. В последние годы опубликованы данные о модификации описанного выше метода с использованием изотопа лютеция ( $^{177}\text{Lu}$ ) вместо иттрия, который по первым данным является менее токсичным для почек [65].

Продолжаются исследования по применению молекулярно-направленной («таргетной») терапии при НЭО. К наиболее многообещающим направлениям данного типа онкотерапии относятся мультитаргетные ингибиторы рецепторов с тирозинкиназной активностью (сунитиниб) и ингибиторы mTOR (эверолимус, темсиролимус) [66–69]. В исследовании с участием 107 пациентов (66 с НЭО ПЖ, 41 с карциномой) применение сунитиниба привело к уменьшению размеров опухоли у 17% пациентов и к стабилизации у 68% [66]. В исследованиях с применением ингибиторов mTOR доля пациентов, ответивших на терапию, варьировала и составила 7% для темсиролимуса и 15% для эверолимуса [69].

## Заключение

Таким образом, несмотря на то что СЗЭ не относится к широко распространенным заболеваниям, знание о клиническом течении этой патологии важно для ее своевременного распознавания. Особенно целесообразно включение СЗЭ в круг дифференциальной диагностики у пациентов с часто рецидивирующими и резистентными к терапии стандартными дозами ИПН эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Zollinger R.M., Ellison E.H. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955; 142 (4): 709–723.
2. Gregory R.A., Tracy H.J., French J.M., Sircus W. Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumour in a case of Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet* 1960; 1: 1045–1048.
3. Гастроэнтерология: национальное руководство. Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М: ГЭОТАР-Медиа 2008; 706.
4. Jensen R.T. (orton J.A. Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (eds). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. chap 32. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier 2010.
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. В 2-х томах. М: Медицина, Шико 2008; 976.
6. Benya R.V., Metz D.C., Venzon D.J. et al. Zollinger-Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia-type I. *Am J Med* 1994; 97 (5): 436–44.
7. Gibril F., Schumann M., Pace A. et al. Multiple endocrine neoplasia type I and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83 (1): 43–83.
8. Shepherd J.J. The natural history of multiple endocrine neoplasia type I. Highly uncommon or highly unrecognized? *Arch Surg* 1991; 126 (8): 935–952.
9. Roy P.K., Venzon D.J., Shojamanesh H. et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79 (6): 379–411.
10. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 752.

11. Capurso G., Festa S., Valente R. et al. Molecular pathology and genetics of pancreatic endocrine tumours. *J Mol Endocrinol* 2012; 49 (1): 37—50.
12. Rindi G., Bordi C. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: aetiology, molecular pathogenesis and genetics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19 (4): 519—534.
13. Duerr E.M., Chung D.C. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 1—14.
14. Corleto V.D., Delle Fave G., Jensen R.T. Molecular insights into gastrointestinal neuroendocrine tumors: Importance and recent advances. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 668—680.
15. Serrano J., Goebel S.U., Peghini P.L. et al. Alterations in the p16INK4a/CDKN2A tumor suppressor gene in gastrinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (11): 4146—4156.
16. Bartsch D., Hahn S.A., Danichevski K.D. et al. Mutations of the DPC4/Smad4 gene in neuroendocrine pancreatic tumors. *Oncogene* 1999; 18 (14): 2367—2371.
17. Evers B.M., Rady P.L., Sandoval K. et al. Gastrinomas demonstrate amplification of the HER-2/neu proto-oncogene. *Ann Surg* 1994; 219 (6): 596—601.
18. Goebel S.U., Iwamoto M., Raffeld M. et al. Her-2/neu expression and gene amplification in gastrinomas: correlations with tumor biology, growth, and aggressiveness. *Cancer Res* 2002; 62 (13): 3702—3710.
19. Peghini P.L., Iwamoto M., Raffeld M. et al. Overexpression of epidermal growth factor and hepatocyte growth factor receptors in a proportion of gastrinomas correlates with aggressive growth and lower curability. *Clin Cancer Res* 2002; 8 (7): 2273—2285.
20. Furukawa M., Raffeld M., Mateo C. et al. Increased expression of insulin-like growth factor I and/or its receptor in gastrinomas is associated with low curability, increased growth, and development of metastases. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (9): 3233—3242.
21. Larsson C., Skogseid B., Oberg K. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 1988; 332: 85—87.
22. Lemos M.C., Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 2008; 29 (1): 22—32.
23. Yang Y., Hua X. In search of tumor suppressing functions of menin. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 265—266: 34—41.
24. Hashimoto M., Kyo S., Hua X. et al. Role of menin in the regulation of telomerase activity in normal and cancer cells. *Int J Oncol* 2008; 33 (2): 333—340.
25. Karnik S.K., Hughes C.M., Gu X. et al. Menin regulates pancreatic islet growth by promoting histone methylation and expression of genes encoding p27Kip1 and p18INK4c. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 14659—14664.
26. Гуревич Л.Е. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. *Практ онкол* 2005; 4: 193—201.
27. Jensen R.T., Niederle B., Mitry E. et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 173—182.
28. Gurevich L., Kazantseva I., Isakov V. et al. The analysis of immunophenotype of gastrin-producing tumors of pancreas and gastrointestinal tract. *Cancer* 2003; 98 (9): 1967—1976.
29. Ellison E.C., Johnson J.A. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg* 2009; 46: 13—16.
30. Ito T., Cadiot G., Jensen R.T. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (39): 5495—5503.
31. Ellison E.H., Wilson S.D. The Zollinger-Ellison syndrome: Re-appraisal and evaluation of 260 registered cases. *Ann Surg* 1964; 160: 512—530.
32. Stabile B.E., Morrow D.J., Passaro J.E. The gastrinoma triangle: operative implications. *Am J Surg* 1984; 147: 25—31.
33. Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R. et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg* 2006; 244: 410—419.
34. Weber H.C., Venzon D.J., Lin J.T. et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: A prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1637—1649.
35. Yu F., Venzon D.J., Serrano J. et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with longstanding Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17: 615—630.
36. Weber H.C., Venzon D.J., Jensen R.T., Metz D.C. Studies on the interrelation between Zollinger-Ellison syndrome, Helicobacter pylori and proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 1997; 112: 84—91.
37. Miller L.S., Vinayek R., Frucht H. et al. Reflux esophagitis in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98: 341—346.
38. Hoffmann K.M., Furukawa M., Jensen R.T. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 675—697.
39. Tomassetti P., Campana D., Piscitelli L. et al. Treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (35): 5423—5432.
40. Jensen R.T., Berna M.J., Bingham M.D. Norton J.A. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer* 2008; 113 (Suppl): 1087—1043.
41. Jensen R.T. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998; 243: 477—488.
42. Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 564—569.
43. Banasch M., Schmitz F. Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 573—578.
44. Berna M.J., Hoffmann K.M., Serrano J. et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 295—330.
45. Osefo N., Ito T., Jensen R.T. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11 (6): 433—441.
46. Berna M.J., Hoffmann K.M., Long S.H. et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85 (6): 331—364.
47. Roy P.K., Venzon D.J., Feigenbaum K.M. et al. Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis — a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80 (3): 189—222.
48. Ardill J.E., Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10 (4): 459—462.

49. *Sahani D.V., Bonaffini P.A., Fernández-Del Castillo C. et al.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology* 2013; 266 (1): 38–61.
50. *Tan E.H., Tan C.H.* Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol* 2011; 2 (1): 28–43.
51. *Sundin A., Garske U., Orlefors H.* Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 69–85.
52. *McLean A.M., Fairclough P.D.* Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 177–193.
53. *Assalia A., Gagner M.* Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. *World J Surg* 2004; 28: 1239–1247.
54. *Lorenz K., Dralle H.* Surgical treatment of sporadic gastrinoma. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 597–601.
55. *Norton J.A., Alexander H.R., Fraker D.L. et al.* Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome (ZES)? *Ann Surg* 2004; 239: 617–626.
56. *Triponez F., Goudet P., Dosseh D. et al.* Is surgery beneficial for MEN1 patients with small  $\leq 2$  cm) (nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* 2006; 30: 654–662.
57. *Nieto J.M., Pisegna J.R.* The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7 (2): 169–175.
58. *Shojamanesh H., Gibril F., Louie A. et al.* Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer* 2002; 94: 331–343.
59. *Faiss S., Pape U.F., Bohmig M. et al.* Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors — the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689–2696.
60. *Plockinger U., Wiedenmann B.* Management of metastatic endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 553–576.
61. *O'Toole D., Hentic O., Corcos O., Ruszniewski P.* Chemotherapy for gastro-enteropancreatic endocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (Suppl 1): 79–84.
62. *Touzios J.G., Kiely J.M., Pitt S.C. et al.* Neuroendocrine hepatic metastases: Does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005; 241: 776–783.
63. *Elvin A., Skogseid B., Hellman P.* Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *Abdom Imag* 2005; 30: 427–434.
64. *Paganelli G., Zoboli S., Cremonesi M. et al.* Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTAD-Phe1-Tyr3-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 426–434.
65. *Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., Kam B.L. et al.* Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26 (13): 2124–2130.
66. *Kulke M.H., Lenz H.J., Meropol N.J. et al.* Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403–3410.
67. *Wiedmann M.W., Mössner J.* Safety and efficacy of sunitinib in patients with unresectable pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Med Insights Oncol* 2012; 6: 381–393.
68. *Peng L., Schwarz R.E.* Pancreatic neuroendocrine tumors: signal pathways and targeted therapies. *Curr Mol Med* 2013; 13 (3): 333–339.
69. *Ito T., Igarashi H., Uehara H. et al.* Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14 (3): 307–321.

Поступила 24.04.2013