

*Пророкова А.В., студент
6 курс, факультет «Лечебное дело»
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Россия, г. Москва*

*Алексеенко Н.О., студент
6 курс, факультет «Лечебное дело»
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Россия, г. Москва*

*Мельникова А.С., студент
6 курс, факультет «Лечебное дело»
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Россия, г. Москва*

СИНДРОМ ЗОЛЛИНГЕРА-ЭЛЛИСОНА

***Аннотация:** в данной статье рассмотрены этиологические, патофизиологические аспекты синдрома Золлингера-Эллисона и представлены современные методы диагностики и лечения данной патологии.*

***Ключевые слова:** синдром Золлингера-Эллисона, гастрин, множественная эндокринная неоплазия, язвенная болезнь, ингибиторы протонной помпы.*

***Abstract:** this article discusses the etiological, pathophysiological aspects of Zollinger-Ellison syndrome and presents modern methods of diagnosis and treatment of this pathology.*

***Keywords:** Zollinger-Ellison syndrome, gastrin, multiple endocrine neoplasia, peptic ulcer, proton pump inhibitors.*

Синдром Золлингера-Эллисона (ЗЭС) - это совокупность симптомов, включающих тяжелую язвенную болезнь, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) и хроническую диарею, вызванных опухолью двенадцатиперстной кишки или поджелудочной железы, секретирующей гастрин (треугольник Гастрономы). Гастрин приводит к повышенной стимуляции клеток желудка, секретирующих соляную кислоту, и в результате к изъязвлению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.[1] Синдром Золлингера-Эллисона может повлиять на качество жизни пациента и привести к летальному исходу, если его не распознать вовремя и не лечить. В данной статье рассматриваются оценка и лечение синдрома Золлингера-Эллисона, а также роль специалистов разных специальностей в ведении пациентов с этим синдромом.

Гастронома - это функциональная нейроэндокринная опухоль, которая стимулирует выработку соляной кислоты, вызывающую ЗЭС.[3] Ранее считалось, что гастронома локализуется в поджелудочной железе. Однако данная опухоль встречается в двенадцатиперстной кишке в три раза чаще, чем в поджелудочной железе, особенно в бульбарном отделе.[4] Существуют и другие опухоли, не относящиеся к нейроэндокринным, которые секретируют гастрин, но они не вызывают настолько значительные симптомы.[8]

Синдром Золлингера-Эллисона встречается спорадически примерно в 80% случаев и, согласно многочисленным сообщениям в литературе, от 20% до 25% как множественная эндокринная неоплазия 1 типа (МЭН1).[4][5] Примерно у 50% пациентов с МЭН1 есть ЗЭС, следовательно, МЭН1 должен быть включен в обследование, если врач подозревает ЗЭС.[4] От начала симптомов до постановки диагноза проходит в среднем 8 лет из-за широкого применения ингибиторов протонной помпы (ИПП).[4][5] Исследование двух референсных центров (в Италии и Соединенных Штатах), показало снижение числа обращений в больницы и постановки диагноза ЗЭС на 62% по сравнению с тем периодом, когда ИПП использовались реже.[5][6]

Синдром Золлингера-Эллисона впервые появился в "Анналах хирургии" в 1955 году как серия случаев, составленная двумя хирургами из Университета штата Огайо, доктором Робертом М. Золлингером и Эдвином Х. Эллисоном. У обоих пациентов были язвы в верхней части тощей кишки с повышенной выработкой соляной кислоты, невосприимчивые к медикаментозной и хирургической терапии, включая резекцию желудка. Конечным результатом, который привел к ЗЭС с гиперсекрецией, повышенной кислотностью и рецидивирующим пептическим изъязвлением, была випома (не-бета-клеточная островковая опухоль поджелудочной железы).[7] Эта серия случаев вызвала большой интерес, что привело к публикации множества исследований, в которых признается связь между гастриномой и ЗЭС.

В дополнение к возросшему использованию ИПП и возникающим в результате трудностям ранней диагностики синдрома Золлингера-Эллисона, только от 0,1% до 1% пациентов с язвенной болезнью имеют ЗЭС.[5][2] В статье Эпельбойма и Мазе в 2014 году был представлен показатель заболеваемости, который составил 0,1- 3 на 1 млн. человек.[10] У женщин чаще, чем у мужчин, развивается ЗЭС, и все возрастные группы сообщили о наличии ЗЭС.[10][11]

В статье Арнольда трофический эффект избытка гастрина описывался как "увеличенные складки желудка, увеличение толщины слизистой оболочки дна желудка, увеличение массы париетальных клеток и пролиферация энтерохромоафиноподобных клеток".[12]

Обычно секреция желудочной кислоты контролируется механизмами отрицательной обратной связи с помощью соматостатина, высвобождаемого D-клетками желудка для поддержания надлежащего pH.[1] Однако беспрепятственное высвобождение гастрина нейроэндокринной опухолью приводит к тяжелой язвенной болезни. Избыточная секреция соляной кислоты регулируется через трофическое действие гастрина на энтерохромоафиноподобные и париетальные клетки.[1][13][14]

Наиболее распространенными симптомами является боль в животе, диарея и изжога, вызванные избыточной секрецией гастрина из гастриномы.[5] [12] Первоначально у пациентов могут наблюдаться длительные периоды стойких симптомов. Несмотря на прием ИПП, у многих пациентов симптомы будут сохраняться.[5][15] Гиперсекреция кислоты приводит к нарушению всасывания, и у пациентов может наблюдаться потеря веса и хроническая диарея. Поскольку гастринома также присутствует как часть МЭН1, некоторые пациенты имеют семейный анамнез эндокринопатии или анамнез рефрактерных пептических язв в раннем возрасте.[5][15][16] Вариантом эндокринопатии может быть гиперкальциемия или мочекаменная болезнь из-за гиперплазии и/или новообразования паращитовидных желез.

Для проведения лабораторных тестов, позволяющих точно диагностировать синдром Золлингера-Эллисона, пациенты должны прекратить прием ИПП по крайней мере на одну неделю и/или прекратить прием антагонистов H₂-рецепторов на 48 часов.[4][5] Первоначальный тест включает измерение уровня гастрина в сыворотке крови натощак. Этот тест имеет чувствительность 99%, и у пациентов с гастриномой уровень гастрина будет превышать 100 пг/мл. Тест является подтверждающим, если уровень превышает 1000 пг/мл.[4][5][10] Однако уровень гастрина натощак может нормализоваться после паратиреоидэктомии у пациентов с МЭН1 и резекцией гастриномы, даже если ЗЭС не полностью излечен.[5]

Тест на выделение базальной кислоты имеет чувствительность 98%. Уровень более 5 мэкв в час, если у пациента была резекция гастриномы, или более 15 мэкв в час, если резекции не было, является диагностически значимым. Можно провести тест на стимуляцию секретина, при котором измеряется уровень гастрина в сыворотке крови натощак через 2-15 минут после внутривенного введения секретина. Уровень, превышающий или равный 200 пг/мл, указывает на ЗЭС и имеет чувствительность от 85% до 87%. [4][5][10]

Если врач подозревает синдром Золлингера-Эллисона, необходимо провести скрининг на МЭН1, определив уровень кальция, паратиреоидного гормона, пролактина и полипептида поджелудочной железы в сыворотке крови.[10] Так же МЭН1 подозревают у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, и таким пациентам рекомендуется паратиреоидэктомия.[4]

Для локализации гастриномы или оценки метастазов рекомендуются визуализирующие исследования. Обычно неинвазивная визуализация проводится для оценки степени распространенности первичной опухоли или метастазов. КТ и МРТ обнаруживают образование до 3 см. Известно, что соматостатин-рецепторная сцинтиграфия (СРС) более чувствительна, чем обычные визуализирующие исследования, включая КТ и МРТ, и обладает более высокой специфичностью для выявления внепеченочной гастриномы. СРС включает использование меченого индием октреотида с сильным сродством к рецепторам соматостатина 2 типа, экспрессируемым на клетках гастриномы. Позитронно-эмиссионная томография используется для оценки метастазирования в другие органы тела. Инвазивные методы включают эндоскопическое ультразвуковое исследование для более тщательной оценки состояния поджелудочной железы и эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) для визуальной оценки ЖКТ.[4][5][10]

До открытия антагонистов H₂-рецепторов в 1970-х годах и ИПП в 1980-х годах единственным разумным вариантом лечения ЗЭС была тотальная резекция желудка.[1] Доза ИПП должна быть скорректирована для нормализации уровня выработки базальной кислоты менее 15 мэкв в час и менее 5 мэкв в час для пациентов, у кого ранее была резекция желудка. Стандартная терапия – 80мг пантопразола внутрь 2 раза в день.[4] Для пациентов, которые не переносят ИПП, альтернативой являются антагонисты H₂-рецепторов.[8]

Гиперпаратиреоз у пациентов с МЭН1 вызывает гиперкальциемию, которая может усугубить симптомы, поскольку гиперкальциемия повышает уровень гастрина. Следовательно, субтотальная паратиреоидэктомия должна предшествовать резекции первичной опухоли. Это может привести к лучшему контролю симптомов и нормализации уровня гастрина.[4] Поскольку у пациентов с ЗЭС и МЭН1 множественные опухоли обладают низкой частотой излечения, опухоль удаляется только в том случае, если ее размер превышает 2 см. Хирургическое лечение также является вариантом у пациентов со спорадическими гастриномами из-за высокой склонности опухоли к метастазированию в печень, лимфатические узлы и другие органы. Пациентов с запущенным заболеванием необходимо обсуждать на консилиумах для выбора варианта нехирургического лечения, включая химиотерапию эверолимусом, сунитинибом, аналогами соматостатина, интерфероном, химиоэмболизацией, радиоэмболизацией и радиочастотной абляцией.[8][4][10]

Дифференциальный диагноз гипергастринемии включает ваготомию, язвенную болезнь, вторичную по отношению к инфекции *Helicobacter pylori*, применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), таких как ибупрофен и аспирин, обструкцию выходного отдела желудка, почечную недостаточность, синдром короткой кишки и аутоиммунный гастрит.[1][12]

Helicobacter pylori продуцирует уреазу, которая вызывает гидролиз мочевины и ощелачивание, вторично воздействуя на D-клетки и уменьшая высвобождение соматостатина. Закупорка выходного отдела желудка вызывает растяжение антрального отдела желудка и активацию париетальных клеток ацетилхолином, что приводит к гипергастринемии.[1] Гастрин выводится через почки, поэтому у пациентов с ХБП уровень гастрина в сыворотке крови повышен. Одно исследование выявило пролиферацию клеток желудка крысы с уремией, возникающей в результате обратной диффузии

протонов в желудке, что приводит к снижению защиты слизистого барьера.[1][17][18][19]

Прогноз при синдроме Золлингера–Эллисона несколько лучше, чем при остальных злокачественных опухолях и связан с ее достаточно медленным ростом: 5-летняя выживаемость даже при наличии метастазов в печени составляет 50-80 %, после радикальных операций - 70-80 %. [5]

Осложнения, вызванные секрецией кислоты, включают кровотечение и перфорацию желудочно-кишечного тракта.[5][15] Значительные осложнения возникают так же после операции при удалении гастриномы или других видов МЭН1.

Диагностика ЗЭС является сложной задачей, в связи с частым использованием ИПП при изжоге, а так же возникновением необъяснимой хронической диареи, мальабсорбции или дисфагии. Обсуждение между врачами первичного звена, гастроэнтерологами, хирургами, онкологами, фармацевтами, медсестрами и сотрудниками лаборатории необходимо для своевременной диагностики ЗЭС и выбора правильной тактики ведения пациентов.

Использованные источники:

1. Phan J, Benhammou JN, Pisegna JR. Gastric Hypersecretory States: Investigation and Management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015 Dec;13(4):386-97.
2. Cingam SR, Botejue M, Hoilat GJ, Karanchi H. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Sep 26, 2022. Gastrinoma.
3. Roy PK, Venzon DJ, Feigenbaum KM, Koviack PD, Bashir S, Ojeaburu JV, Gibril F, Jensen RT. 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 May;80(3):189-222.

4. Krampitz GW, Norton JA. Current management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Adv Surg.* 2013;47:59-79.
5. Gibril F, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome revisited: diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004 Dec;6(6):454-63.
6. Corleto VD, Annibale B, Gibril F, Angeletti S, Serrano J, Venzon DJ, Delle Fave G, Jensen RT. Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Oct;15(10):1555-61.
7. ZOLLINGER RM, ELLISON EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg.* 1955 Oct;142(4):709-23; discussion, 724-8.
8. Norton JA, Foster DS, Ito T, Jensen RT. Gastrinomas: Medical or Surgical Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 Sep;47(3):577-601.
9. Pieterman CRC, van Leeuwaarde RS, van den Broek MFM, van Nesselrooij BPM, Valk GD. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. MDText.com, Inc.; South Dartmouth (MA): Dec 22, 2021.
10. Epelboym I, Mazeh H. Zollinger-Ellison syndrome: classical considerations and current controversies. *Oncologist.* 2014 Jan;19(1):44-50.
11. Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. 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 Nov;85(6):295-330. [PMC free article]
12. Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klin Wochenschr.* 2007;119(19-20):564-9.

13. Pisegna J, Holtmann G, Howden CW, Katelaris PH, Sharma P, Spechler S, Triadafilopoulos G, Tytgat G. Review article: oesophageal complications and consequences of persistent gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Dec;20 Suppl 9(Suppl 9):47-56.
14. Pisegna JR. The effect of Zollinger-Ellison syndrome and neuropeptide-secreting tumors on the stomach. *Curr Gastroenterol Rep.* 1999 Dec;1(6):511-7.
15. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, Abou-Saif A, Peghini P, Doppman JL, Gibril F, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000 Nov;79(6):379-411.
16. Jensen RT. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med.* 1998 Jun;243(6):477-88.
17. McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastric acid: biological and therapeutic implications. *Gastroenterology.* 1996 Mar;110(3):926-38.
18. Quintero E, Ohning GV, Del Rivero M, Wong HC, Walsh JH, Guth PH. Gastrin mediates the increase in gastric cell growth in uremic rats. *Am J Physiol.* 1995 Apr;268(4 Pt 1):G586-91.
19. Quintero E, Kaunitz J, Nishizaki Y, De Giorgio R, Sternini C, Guth PH. Uremia increases gastric mucosal permeability and acid back-diffusion injury in the rat. *Gastroenterology.* 1992 Dec;103(6):1762-8.
20. Sutliff VE, Doppman JL, Gibril F, Venzon DJ, Yu F, Serrano J, Jensen RT. Growth of newly diagnosed, untreated metastatic gastrinomas and predictors of growth patterns. *J Clin Oncol.* 1997 Jun;15(6):2420-31.
21. Roland CL, Bian A, Mansour JC, Yopp AC, Balch GC, Sharma R, Xie XJ, Schwarz RE. Survival impact of malignant pancreatic neuroendocrine and islet cell neoplasm phenotypes. *J Surg Oncol.* 2012 May;105(6):595-600.