

Синдром Золлингера – Эллисона: современные аспекты диагностики и лечения

И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Ю. А. Кучерявый, Д. Т. Дичева

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Zollinger–Ellison syndrome: modern aspects of diagnostics and treatment

I. V. Maev, D. N. Andreev, Yu. A. Kucheryavy, D. T. Dicheva

Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Отразить современные представления о клинике, диагностике и лечении синдрома Золлингера–Эллисона (СЗЭ).

Основные положения. СЗЭ относится к редким заболеваниям, сопряженным с состоянием внутрижелудочной гиперацидности. Явление гиперацидности в рамках СЗЭ обусловлено гипергастринемией, ассоциированной с эктопической продукцией гастрина гастрин-продуцирующей опухолью — гастриномой. Заболевание нередко развивается у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа. Клиническая картина СЗЭ представляет прямое отражение гиперсекреции соляной кислоты с формированием эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

The aim of review. To reflect modern concepts on clinic, diagnostics and treatment of Zollinger–Ellison syndrome (ZES).

Key points. ZES is rare disease related to intragastric hyperacidity. Phenomenon of hyperacidity in ZES patients is caused by hypergastrinemia associated with ectopic gastrin production. Disease frequently develops in patients with multiple endocrine neoplasia syndrome of the 1-st type. Clinical presentation of ZES directly reflects hypersecretion of hydrochloric acid with development of erosive — ulcerative lesions of esophagus, stomach and duodenum, resistant to standard doses of *proton pump inhibitors* (PPI). One of basic methods of ZES diagnostics is assessment of serum gastrin level and intragastric acid production. Conservative

Маев Игорь Вениаминович — член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова. Контактная информация: proped@mail.ru

Maev Igor V — corresponding member of the Russian Academy of Science, MD, PhD, professor head of the Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry». Contact information: proped@mail.ru

Андреев Дмитрий Николаевич — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова. Контактная информация: dna-mit8@mail.ru; Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Andreev Dmitry N — assistant lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry». Contact information: dna-mit8@mail.ru; Moscow, street Delegatskaya, d. 20, bld. 1

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова

Kucheryavyu Yuri A — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry».

Дичева Диана Тодоровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова. Контактная информация: di.di4eva@yandex.ru

Dicheva Diana T — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry». Contact information: di.di4eva@yandex.ru

цатиперстной кишки, резистентных к терапии стандартными дозами ингибиторов протонной помпы (ИПП). Одними из базисных методов диагностики СЗЭ являются определение уровня сывороточного гастрина и изучение состояния внутрижелудочного кислотообразования. Консервативная терапия включает назначение высоких доз ИПП, а также аналогов октреотида.

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

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

treatment includes prescription of high PPI doses, and octreotide analogues.

Conclusion. ZES is not a common disease, anyhow knowledge of its clinical course is important for duly recognition. ZES should be considered at differential diagnostics in patients with frequently relapsing upper gastro-intestinal erosive-ulcerative lesions and in patients resistant to standard doses of PPI.

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

Синдром Золлингера–Эллисона (СЗЭ) — это клинический синдром, обусловленный гипергастринемией, ассоциированной с эктопической продукцией гастрина гастрином-продуцирующей опухолью — гастриномой [1, 39].

Впервые заболевание было описано в 1955 г. американскими хирургами медицинского центра Университета штата Огайо (США) R. M. Zollinger и E. H. Ellison (рис. 1). Специалисты сделали сообщение о двух пациентах с рецидивирующими и рефрактерными к терапии множественными язвенными дефектами двенадцатиперстной кишки (ДПК), выраженной гиперсекрецией соляной кислоты и небета-клеточными опухолями в поджелудочной железе (ПЖ) [101]. Клинические признаки описанного заболевания получили название в честь своих авторов. Несколько позже, открыв историю исследования данной патологии, объединяющей научные и практические интересы врачей различных спе-

циальностей, была установлена причинно-следственная связь СЗЭ с гиперпродукцией гастрина [76].

На сегодняшний день большинство врачей обычно используют термины «гастринома» и «СЗЭ» как синонимы, хотя важно помнить, что некоторые морфологи, под термином «гастринома» подразумевают любую опухоль, содержащую гастрин при иммуногистохимическом анализе (рак яичников, феохромоцитома, невринома слухового нерва и др.) [41, 77]. Необходимо понимать, что СЗЭ является лишь клиническим отражением гиперпродукции гастрина в организме [39].

Эпидемиология

Гастринома является сложной гормонально-активной *нейроэндокринной опухолью* (НЭО), второй по частоте НЭО ПЖ после инсулиномы [5, 69]. Большинство гастрином являются спорадическими (несемейными), однако примерно в четверти случаев ассоциированы с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1) [1, 6, 39]. Так, согласно различным выборкам, гастринома с СЗЭ выявляется у 20–61% пациентов с синдромом МЭН-1, и наоборот, синдром МЭН-1 обнаруживается у 30–38% всех пациентов с гастриномами [13, 31, 39], ежегодный показатель заболеваемости составляет соответственно 0,5–1,5 на 1 млн человек [39] и 0,2–2 на 100 тыс. населения [83]. При анализе этиологической структуры язвенных поражений желудка и ДПК СЗЭ составляет 0,1–1% [1, 39].

По литературным данным, СЗЭ обычно выявляется в возрасте 41–53 лет [39]. Четкой гендерной предрасположенности не найдено, хотя в целом заболеваемость у мужчин несколько



Рис. 1. Robert M. Zollinger (1903–1992) и Edwin H. Ellison (1918–1970)

выше, чем у женщин, и составляет 44–70% от всех заболевших [31, 80].

Патофизиология, патоморфология, естественное течение и прогрессирование гастрином

В основе возникновения гастрином лежат генетические мутации, приводящие к бесконтрольной пролиферации гормонально-активных клеток. Источником развития гастрин-продуцирующих опухолей являются мультипотентные стволовые клетки [6, 41].

К сегодняшнему моменту 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 НЭО [17, 52, 78].

Идентифицирование генетических альтераций, ответственных за инициирование онкогенеза при спорадических гастриномах, мало изучено. В последних исследованиях, среди цитогенетических нарушений, ассоциированных с гастриномами, отмечались мутации генов онко-супрессоров (*INK4a*, *Smad4*, *MEN1*), мутации генов хроматин ремоделирующего комплекса (*ATRX/DAXX*), амплификация прото-онкогена *HER2/neu* (*ErbB-2*), гиперактивация сигнального пути *PI3K/AKT/mTOR*, а также повышенная экспрессия ряда факторов роста и/или их рецепторов [4, 17, 19, 21, 78].

По современным данным, наиболее частой локализацией гастрином являются стенка ДПК (60–80%) и ПЖ (10–40%) [5, 22, 35, 38, 39, 76]. Эти наблюдения сильно отличаются от старых литературных источников, где указывалось,

что в 80% случаев гастриномы находят в ПЖ и лишь в 12–20% — в ДПК [23]. Диаметрально противоположные воззрения, безусловно, связаны с совершенствованием в последние несколько десятилетий инструментальных диагностических методик.

Известно, что около 80% гастрином обнаруживается в анатомической области, известной как «треугольник гастриномы» (*gastrinoma triangle*). Границами этой области являются место слияния пузырного и общего желчных протоков, точка между средней и нижней третями ДПК и проекция зоны соединения головки и тела ПЖ (рис. 2). Более редко гастриномы локализуются в яичниках, печени, желчных путях, желудке, почечной капсуле и в тощей кишке [22, 39, 41, 85]. Кроме того, описаны единичные случаи места их локализации в желудочке сердца и легких [16, 58].

Структура гастрином может быть трабекулярной, солидной или железистой. Размеры варьируют от 0,4 до 15 см, в среднем составляют 4 см [2]. При этом отмечается, что опухоли, локализованные в стенке ДПК, имеют малые размеры, редко превышающие 1 см [3, 35, 38, 39].

Клетки гастриномы круглой формы с небольшими ядрами и различными ядрышками. Они, как правило, умеренно- или высокодифференцированные и экспрессируют иммунофенотипические маркеры НЭО — хромогранин А (*CgA*), синаптофизин, нейроспецифическую энолазу и маркер молекул нейрорадгезии (*CD56*). Помимо этого выявляются маркеры экзокринной дифференцировки — цитокератин 19 и цитокератин 20. Таким образом, коэкспрессия маркеров нейроэндокринной и экзокринной дифференцировки указывает на то, что гастриномы одновременно являются нейроэндокринными и экзокринными новообразованиями [2, 32].

Согласно ранним литературным данным, гастриномы — достаточно агрессивные опухоли с высоким уровнем малигнизации, варьирующим от 60 до 90% [23]. Вместе с тем на сегодняшний день предполагается, что мнение о безусловной злокачественности гастрином несколько завышено. Два исследования Национальных институтов здоровья США (*National Institutes of Health; NIH*) выявили, что для гастрином характерны две основные модели роста:

- агрессивный (злокачественное течение — 25% случаев от всех гастрином);
- неагрессивный (условно доброкачественное течение — 75%).

10-летняя выживаемость пациентов с опухолями агрессивного роста составляет только 30%, тогда как в группе без агрессивного роста — 96% [62, 97].

Метастазирование гастриномы, как правило, происходит в печень, регионарные лимфатические

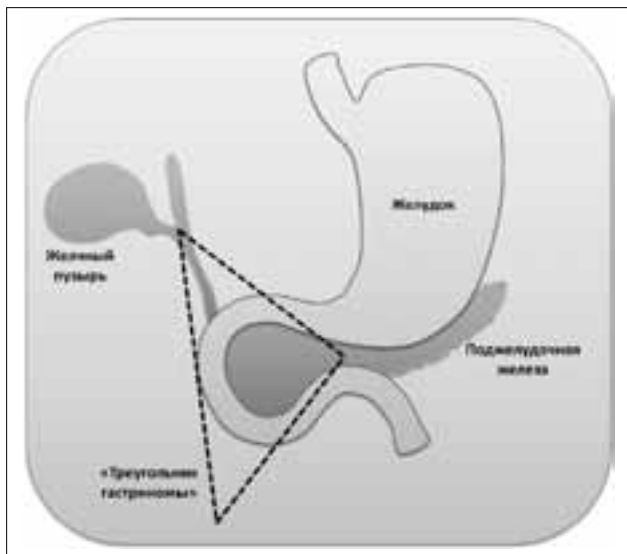


Рис. 2. Условная анатомическая область «треугольник гастриномы» [86]

узлы и кости. Реже находят метастазы в селезенку, брюшину и средостение. Важным предиктором метастазов в печени является локализация опухоли в ПЖ при размерах более 3 см [35, 39].

У лиц с уже имеющимися метастазами в печень дальнейшее ускорение процесса может варьировать. В исследовании V.E. Sutliff и соавт. среди пациентов с СЗЭ (не получающих терапию) и метастатическим поражением печени на протяжении 29-месячного периода зафиксирована различная активность роста метастазов. Так, у 26% больных не было отмечено прогрессирования метастатического процесса, у 32% имелся незначительный рост и у 42% наблюдалось быстрое прогрессирование. При этом 62% пациентов с быстрым темпом прогрессирования метастазирования погибли в течение периода наблюдения, в то время как летальных исходов в двух других группах не зарегистрировано [89].

Наличие метастазов в кости является неблагоприятным прогностическим фактором. Выживаемость таких пациентов составляет $1,9 \pm 0,4$ года [100]. Стоит отметить, что среди всех случаев метастазирования скелета у человека наиболее часто поражаются губчатые кости — таза (75%), лопатки и ребра [39].

Гастрономы помимо гастрина способны продуцировать ряд других гормонов и пептидов. В частности, в ткани гастринотомы при иммуногистохимическом анализе могут определяться панкреатический полипептид, соматостатин, инсулин, глюкагон, адренотропный гормон и вазоактивный интестинальный пептид [38, 39, 41]. В рамках СЗЭ значимость их продукции в клиническом плане незначительна. Тем не менее, развитие эктопического кушингоидного синдрома (вследствие гиперпродукции адренотропного гормона опухолью) у таких больных служит плохим прогнозом (выживаемость $1,7 \pm 0,4$ года) [100].

Однако, как уже говорилось выше, главным элементом патогенеза СЗЭ, находящим отражение в клинической картине заболевания, является

гипергастринемия и связанная с ней гиперпродукция соляной кислоты париетальными клетками желудка. Длительная стимуляция гастрином париетальных клеток приводит к их повышенной пролиферации и гиперплазии [80]. Аналогичные явления происходят и с ECL-клетками с возможным развитием карциноидных опухолей желудка 2-го типа (ECL-клеточные карциномы; ECL-омы). Эти опухоли выявляются у 13–30% пациентов с СЗЭ, ассоциированным с синдромом МЭН-1, и у 0–0,6% больных со спорадическими гастриномами. Как правило, они мультицентричны, имеют низкий митотический индекс, размеры до 1 см в диаметре и ограничиваются слизистой оболочкой и подслизистой основой [45, 73].

Диагностика

Клиническая картина СЗЭ является прямым отражением гиперсекреции соляной кислоты. Локализация гастриномы (дуоденальная или панкреатическая) не оказывает существенного влияния на вариабельность и характер симптоматики у пациентов с СЗЭ [33]. Частота основных клинических проявлений представлена в табл. 1.

Эрозивно-язвенное поражение желудка и ДПК при СЗЭ сопровождается характерными болями в эпигастрии «язвенноподобного» типа и выявляется у 75–98% пациентов [31, 39, 80]. В начале заболевания болевой абдоминальный синдром является абсолютно типичным и мало чем отличается от других форм язвенной болезни (*H. pylori*-ассоциированной или НПВП-индуцированной) [38]. Предположить наличие СЗЭ на данном этапе можно при агрессивном (с частыми обострениями — 3–5 и более раз в год) и/или рефрактерном к стандартной терапии течении болезни [1, 35, 38, 39, 80]. Кроме того, большинство пациентов с СЗЭ являются *H. pylori*-негативными (50–90%) и не имеют в анамнезе сведений о длительном приеме НПВП [96]. Условной особенностью СЗЭ являются эпизоды рвоты кислым желудочным содержимым на высоте болей [1]. В дальнейшем по мере

Таблица 1

Частота (%) основных клинических проявлений при СЗЭ
(сводные показатели по [3, 11, 14, 78, 80])

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

прогрессирования заболевания боли могут приобретать постоянный характер.

Большинство пациентов с СЗЭ имеют типичную локализацию и характер язвенных дефектов ДПК на момент постановки диагноза, что контрастирует с более ранними литературными данными об атипичности локализации (постбульбарные язвы, язвы тощей кишки), а также о наличии множественных язвенных дефектов [35, 38, 41, 80]. Следует отметить, что у 18–29% больных ко времени постановки диагноза СЗЭ язвенные дефекты могут не обнаруживаться, что обусловлено циклическим течением болезни (обострение, ремиссия) и применением *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) до проведения эндоскопического исследования [80].

Явления *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), в частности изжога, обнаруживаются более чем у половины (56%) пациентов с СЗЭ [80]. Симптомы ГЭРБ и наличие рефлюкс-эзофагита фиксируются у 49–61% больных уже при первичной диагностике. Тяжесть рефлюкс-эзофагита по Лос-Анджелесской классификации при СЗЭ может варьировать от легких степеней (А, В) до тяжелых (С, D) с развитием таких осложнений, как стриктуры и пищевод Баррета [54].

В ранних источниках литературы нередко отмечалось, что для эрозивно-язвенного поражения желудка и ДПК, а также рефлюкс-эзофагита в рамках СЗЭ характерна высокая (до 100%) частота развития осложнений (гастродуоденальные кровотечения, перфорации, пенетрации, стриктуры и непроходимость пищевода). Однако согласно современным данным частота указанных осложнений не превышает 30%, что, несомненно, связано с успехами антисекреторной терапии, достигнутыми в последние годы [33].

Диарея является вторым после абдоминальной боли наиболее частым симптомом СЗЭ (до 73%). В 9–10% случаев она может быть единственным симптомом рассматриваемой патологии [80]. В основе развития хронической диареи при СЗЭ также лежит гиперпродукция соляной кислоты. На сегодняшний день не существует доказательств, что высокий уровень сывороточного гастрина имеет непосредственное влияние на развитие диареи путем стимуляции кишечной секреции и моторики, как предполагалось ранее [23, 38, 39, 80]. Соляная кислота оказывает прямое разрушающее действие на слизистую оболочку тонкой кишки, а также индуцирует развитие компенсаторной секреторной диареи. Кроме того, низкий уровень внутрипросветного pH в ДПК и начальных отделах тощей кишки способствует сохранению высокой активности пепсина, обладающего детергентными свойствами по отношению к энтероцитам [39, 92].

Развитие стеатореи является результатом инaktivации панкреатических липазы и фосфолипазы

под воздействием низких значений внутрипросветного pH в ДПК. Помимо этого происходит преципитация ряда желчных кислот с нарушением формирования мицелл, что еще более усугубляет всасывание жиров (крупных гидрофобных молекул) альтернативными путями (пиноцитоз) в тонкой кишке [1, 39].

Клиническая картина СЗЭ при спорадических гастринмах и гастринмах в рамках синдрома МЭН-1 не имеет высокоспецифичных отличий. Между тем необходимо обратить внимание на ряд особенностей, которые должны ориентировать врача на возможное сочетание СЗЭ с синдромом МЭН-1 [31, 37, 40, 80]:

- нефролитиаз и почечные колики в анамнезе (47%);
- более ранний возраст начала заболевания (средний возраст дебюта — 34 года);
- отягощенный по эндокринопатиям семейный анамнез (72%);
- гиперпаратиреоз (88–94%);
- заболевания гипофиза (31–60%);
- карциноидные опухоли желудка/бронхов/вилочковой железы (6–30%);
- другие функционально активные НЭО ПЖ (6–16%).

Таким образом, диагноз СЗЭ должен быть заподозрен: у всех пациентов с тяжелой, *H. pylori*-негативной и НПВП-неассоциированной, резистентной к терапии язвенной болезнью желудка или ДПК; с тяжелым рефлюкс-эзофагитом; с диареей неясного генеза; с отягощенным по эндокринопатиям семейным анамнезом [1, 31, 35, 38, 39, 80].

На диагноз СЗЭ должны также ориентировать утолщенные складки слизистой оболочки желудка. Эта особенность, выявляемая при проведении *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС), является отражением гиперпластических процессов в слизистой желудка и обнаруживается в 94% случаев [80].

Стоит отметить, что, несмотря на совершенствование диагностических методик и повышение осведомленности врачей, СЗЭ продолжает диагностироваться с существенной задержкой. От момента манифестации симптоматики до постановки диагноза проходит, как правило, от 4 до 6 лет [31, 80]. Одной из главных причин такой тенденции является широкое использование ИПП, что в большинстве случаев усложняет и откладывает постановку правильного диагноза. Высокая эффективность и продолжительность их действия, по сути, могут маскировать СЗЭ, особенно в дебюте заболевания. С другой стороны, длительное применение ИПП может само по себе индуцировать компенсаторную гипергастринемию, приводя к ложной диагностике СЗЭ. Так, длительный прием ИПП при таких состояниях, как ГЭРБ и *H. pylori*-ассоциированная язвенная болезнь, в 80–100% случаев приводит к гипергастринемии

Таблица 2

Чувствительность различных методов визуализационной диагностики при выявлении гастрином (сводные данные по [20, 30, 39, 51, 52, 82, 90])

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

с повышением уровня сывороточного гастрина до 5 раз [10, 12, 18, 56].

Безусловно, одним из базисных методов диагностики СЗЭ является определение уровня сывороточного гастрина. У 97–99% пациентов с СЗЭ определяется гипергастринемия [15], остальные 1–3% больных с нормальными уровнями сывороточного гастрина представляют две отдельные группы пациентов. Первая группа — это больные с ассоциированным синдромом МЭН-1, которым была проведена паратиреоидэктомия с целью коррекции гиперпаратиреоза [37, 61, 65]. Вторую группу представляют пациенты, которым ранее уже проводилась резекция гастриномы, однако заболевание вылечено не было в связи с множественностью поражения или его рецидивированием [15].

Для исключения ложноположительных результатов перед определением уровня сывороточного гастрина следует отменить прием ИПП на срок не менее недели [12, 15]. В данный период, когда ожидается нормализация уровня сывороточного гастрита у лиц без СЗЭ, пациентам с симптоматической целью допускается применение антацидных препаратов, хотя данный обсуждаемый экспертами вопрос не регламентируется каким-либо стандартами.

Норма сывороточного гастрина 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) [10, 15, 35, 39, 76].

Чтобы исключить другие причины гипергастринемии (атрофический гастрит, *H. pylori*-ассоциированный гастрит, пернициозная анемия, хроническая почечная недостаточность, применение антисекреторной терапии, ваготомия), целесообразно повторное определение сывороточного гастрина в совокупности с определением рН желудочного сока [10, 15, 29, 70]. В силу кратковременности исследования определение рН во время проведения ЭГДС недостаточно информативно. Методом выбора является 24-часовая внутриже-

лудочная рН-метрия. Непрерывный тип кислотообразования, стойкая гиперацидность с $\text{pH} \leq 1,5$ и повторные показатели сывороточного гастрина >1000 пг/мл служат существенным основанием для постановки диагноза СЗЭ. Значение рН от 1,5 до 2,5 соответствует нормальному уровню кислотообразования, а выше 2,5 — гипоацидности, что, в свою очередь, исключает диагноз СЗЭ.

В случае если показатель рН желудочного сока $\leq 1,5$, а повторный уровень сывороточного гастрина располагается в диапазоне от 150 до 1000 пг/мл, рекомендуется проведение провокационных тестов с внутривенным введением кальция (5 мг/кг в 1 ч в течение 3 ч) или секретина (3 ед/кг в 1 ч) [14, 15, 47, 79]. В настоящее время наиболее широко распространен провокационный тест с использованием синтетического секретина. Положительным диагностическим критерием данного теста долго являлся подъем уровня сывороточного гастрина на >200 пг/мл. Однако относительно недавно было показано, что его повышение на >120 пг/мл имеет значительно более высокую чувствительность, чем прежний критерий (94% против 83%), без потери специфичности (100%) [14].

В качестве альтернативы провокационным тестам на этом этапе диагностического алгоритма может применяться тест определения *базального уровня желудочной секреции* (БУЖС). Базальная секреция кислоты >15 мэкв/ч (или 5 мэкв/ч после частичной резекции желудка) заставляет предположить диагноз СЗЭ [79]. Стоит отметить, что в настоящее время в России определение БУЖС с помощью аспирационного метода изучения кислотообразования практически не проводится. 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 показатель рН желудочного сока $\leq 1,5$, т. е. соответствует гиперацидности, а повторные значения сывороточного гастрина располагаются в диапазоне от 150 до 1000 пг/мл, целесообразно проведение 48-часо-

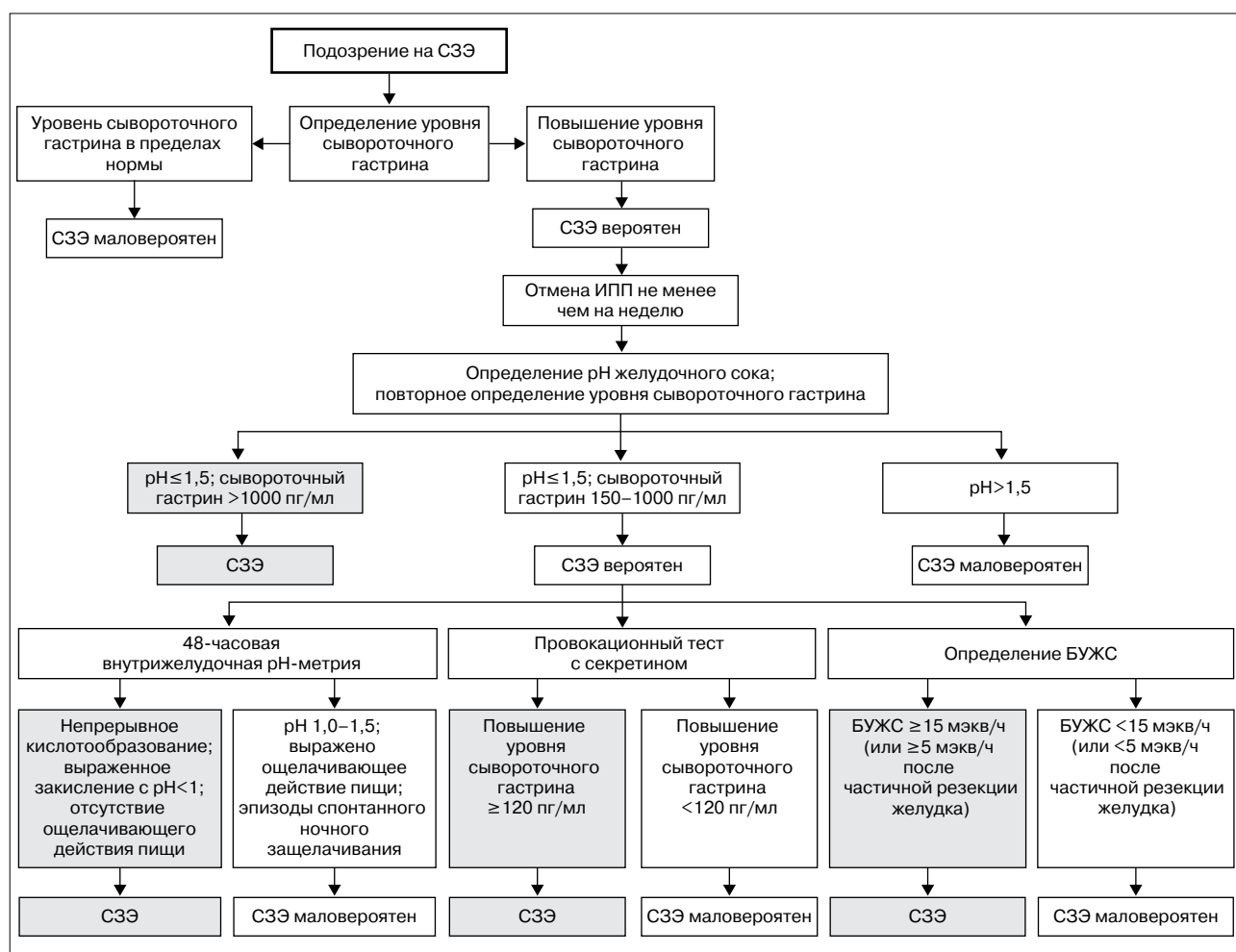


Рис. 3. Алгоритм диагностики синдрома Золлингера–Эллисона

Примечание. СЗЭ — синдром Золлингера–Эллисона, ИПП — ингибитор протонной помпы, БУЖС — базальный уровень желудочной секреции

вой внутрижелудочной pH-метрии, что может повысить чувствительность метода. При подобной модификации уровень кислотообразования оценивается на протяжении двух последующих суток, 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, pH-грамма имеет малый размах колебаний, pH не превышает 1, чаще варьирует от 0,2 до 0,5. Достаточно характерно большое количество «кислых рефлюксов в пищевод». Практически отсутствует ощелачивающее действие пищи.

Основные этапы вышеназванного алгоритма диагностики СЗЭ приведены на рис. 3.

При подозрении на ассоциацию СЗЭ с синдромом МЭН-1 необходимо определение уровня CgA. Его значение >10 нмоль/л (норма 4,5 нмоль/л) свидетельствует о наличии синдрома МЭН-1. При этом уровень >75 нмоль/л часто связан с неблагоприятным клиническим прогнозом [1, 6, 8]. Также возможно применение молекулярно-генетических

методов исследования на предмет выявления герминальных мутаций в гене МЭН-1 [6, 21].

Для определения локализации и стадии опухоли, а также выявления метастазов необходимо проведение дополнительных визуализационных методов диагностики. Однако ввиду небольших размеров новообразований большинство таких методов имеют достаточно ограниченное значение [39, 52, 82, 90].

Наиболее важным методом диагностики на этой стадии является *сцинтиграфия рецепторов к соматостатину* (СРС) с использованием ^{111}In -пентетреотида и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Современные исследования показали, что данный метод имеет наивысшую чувствительность при определении локализации опухоли и выявлении метастазов в сравнении с традиционными визуализационными методами исследования. Это позволяет позиционировать его как метод выбора при первичном обследовании пациентов с СЗЭ. В целом СРС приводит к выявлению первичной локализации гастриномы в 58–77%, а метастазов — в более чем 88% случаев [1, 28, 30, 39, 52, 88, 95].

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) является ценным методом для диагностики гастрином, локализованных в ПЖ, с чувствительностью более 85%. Однако чувствительность ЭУЗИ при визуализации гастрином в стенке ДПК не превышает 50% [7, 42, 51, 82].

Традиционные методы визуализации, к которым относится компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, имеют достаточно низкую чувствительность, коррелирующую с размерами опухоли. Так, при гастриномах <1 см чувствительность не превышает 20%, при размерах 1–3 см — 30–40%, при >4 см — превышает 50% [39, 52, 69, 82, 90]. Тем не менее, магнитно-резонансная томография считается одним из наиболее чувствительных методов для визуализации метастазов в печени и костях скелета у пациентов с НЭО и рекомендуется для мониторинга ответа на терапию [20, 90].

Поскольку большинство гастрином являются гиперваскуляризированными образованиями, для определения локализации первичной опухоли целесообразно выполнение селективной абдоминальной ангиографии. Чувствительность этого метода может достигать 75%, однако высокая инвазивность ограничивает его применение [39, 49, 82].

Большое внимание сегодня уделяется возможностям позитронно-эмиссионной томографии при выявлении НЭО. Недавние исследования показывают, что ^{11}C -5-гидрокситриптофан и аналоги соматостатина, меченные ^{68}Ga (^{68}Ga -DOTA-tyr3-октреотид), имеют большую чувствительность, чем СРС и традиционные методы диагностики [27, 82, 88]. Примерно у 20% пациентов традиционные методы визуализации и СРС не позволяют выявить признаки объемного образования и его локализацию [62]. В таких случаях целесообразно проведение лапароскопии с выполнением интраоперационного УЗИ или трансиллюминации ДПК [11].

Лечение

Радикальным методом лечения гастрином является хирургическое удаление солитарной опухоли в случае ее обнаружения методами, представленными выше. У пациентов с синдромом МЭН-1, неоперабельных больных (с метастатическим распространенным процессом) или при невозможности обнаружения опухолевого очага в большинстве случаев применимы методики консервативной терапии и/или паллиативного хирургического лечения (приводятся 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 оча-

гов, 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, 63, 64]. Безусловно, такие результаты связаны с совершенствованием диагностических методик, позволяющих выявлять опухоли малых размеров внепанкреатической локализации.

Существуют указания, что в случае невозможности точного определения локализации опухоли и предпочтения хирургической тактики лечения в ходе диагностической лапаротомии необходима тщательная ревизия зоны ДПК с проведением дуоденотомии и визуального и пальпаторного осмотра всех стенок кишки на предмет поиска не визуализированных на предоперационном этапе опухолей [60].

Вопрос о проведении оперативного вмешательства у пациентов с СЗЭ в рамках синдрома МЭН-1 является довольно спорным. Частота излечения после хирургических вмешательств у этой группы пациентов не превышает 5%, что объясняется мультицентрическим ростом опухолей, их малыми размерами (<0,5 см), а также метастатическим поражением лимфатических узлов (>50% случаев). Поскольку в ряде исследований было продемонстрировано, что у пациентов с СЗЭ в рамках синдрома МЭН-1 опухоли <2 см не связаны с повышенной летальностью, панкреатодуоденальная резекция (операция Уиппла) рекомендуется лишь при размерах гастрином >2 см в головке ПЖ [59, 94].

Главными целями медикаментозной терапии при СЗЭ является снижение гиперсекреции соляной кислоты, а также контроль роста опухоли и ее метастатической активности [1, 12, 33, 35, 38, 39, 52, 92].

До конца 1970-х годов единственным эффективным методом предотвращения рецидивирующих язв и кровотечений вследствие гиперсекреции соляной кислоты служила тотальная гастрэктомия. Внедрение в клиническую практику блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов несколько уменьшило количество гастрэктомий, однако основной причиной смертельных исходов у больных с СЗЭ оставались осложнения язвенных поражений желудка и ДПК из-за отсутствия адекватного контроля кислотообразования.

В силу того что ИПП доказали свою безопасность и эффективность в подавлении гиперсекреции соляной кислоты, они полностью вытеснили блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов из терапевтического арсенала при СЗЭ [12, 39, 53, 70, 92, 98]. Уникальность ИПП состоит в том, что они высокоселективно блокируют терминальную молекулу кислотопродукции — H^+ , K^+ -АТФазу

(протонную помпу). По химической природе ИПП являются слабыми основаниями, они накапливаются в канальцах париетальных клеток, где в кислой среде ($\text{pH} \leq 1$) происходит их преобразование в активную форму (сульфенамид). Сульфенамид ковалентно с помощью дисульфидных связей соединяется с цистеиновыми группами протонной помпы, что приводит к ингибированию H^+ , K^+ -АТФазы и угнетению секреции соляной кислоты. Кислотосупрессивный эффект ИПП по отношению как к базальной, так и к стимулированной секреции длится в течение 24 ч и более [1, 39, 98].

Главной целью назначения ИПП пациентам с СЗЭ является достижение стойкой клинической и эндоскопической ремиссии. В ходе различных исследований установлено, что в случаях неосложненного СЗЭ надежным критерием, отражающим адекватный контроль секреторной функции, является снижение БУЖС ниже 10 мэкв/ч до момента следующего приема препарата, в случаях СЗЭ, ассоциированного с синдромом МЭН-1, тяжелым рефлюкс-эзофагитом, или у больных с частичной резекцией желудка — значения БУЖС ниже 5 мэкв/ч [53, 57, 92].

Несмотря на высокую эффективность ИПП, показано, что стандартные дозы препаратов (20 мг/сут омепразола) позволяют адекватно контролировать желудочную секрецию не более чем у 68% пациентов с СЗЭ [91].

Для достижения вышеуказанных целей терапии 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 дважды в день). Если уровень БУЖС при названных дозах продолжает оставаться более 10 мэкв/ч, дозу ИПП следует постепенно увеличивать и/или делить на два приема до достижения обозначенной цели [1, 12, 39, 53, 57, 92].

Для определения адекватной частоты приема, а также индивидуальной эффективности ИПП у конкретного пациента желательным является выполнение 24-часовой внутрижелудочной рН-метрии [12]. Исследование проводится, как правило, на протяжении 2–3 сут.

После достижения устойчивого контроля секреторной функции желудка дальнейшее динамическое наблюдение подразумевает проведение эндоскопического исследования и оценку кислотопродукции не реже чем 2 раза в год [39, 92]. Стоит подчеркнуть, что ахлоргидрия ни в коем случае не является целью терапии пациентов с СЗЭ, поэтому при выявлении полного подавления секреции соляной кислоты доза ИПП должна быть уменьшена [92].

На сегодняшний день при СЗЭ продемонстрирована эффективность всех представителей группы ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол) [12, 36, 39, 57].

Завершая раздел, посвященный применению ИПП у пациентов с СЗЭ, следует отметить, что данные лекарственные средства при правильном подборе дозы способны обеспечить отсутствие рецидивов язв, что существенно сказалось на спектре причин смертельных исходов. Действительно, значительно снизилась летальность от кровотечений и прободений и увеличилась продолжительность жизни больных, в связи с чем в последние десятилетия более половины случаев смерти пациентов с СЗЭ обусловлено прогрессированием опухолевого процесса [92], с учетом чего весьма интересны методики, способные приостановить злокачественное течение гастрином.

Таким эффектом обладают синтетические аналоги соматостатина, которые могут не только подавлять секрецию соляной кислоты, но и отличаются противоопухолевым действием. Данные свойства соматостатина и его синтетических аналогов опосредуются экспрессией SST_2 (реже SST_1 , SST_3) рецепторов на поверхности париетальных клеток, G-клеток желудка и непосредственно клеток гастриномы. Связь соматостатина с его рецептором инициирует цепь сигнальных путей внутри клетки, снижая ее секреторный потенциал [67, 81].

Наиболее распространенным на рынке аналогом соматостатина является октреотид. Препарат рекомендуется назначать в дозе 0,05–0,2 мг 2–3 раза в сутки внутримышечно [1]. На рынке доступны также пролонгированные длительно действующие аналоги соматостатина (ланреотид, октреотид ЛАР и др.), целесообразность применения которых определяется сопоставимой эффективностью при существенно меньшей стоимости, рассчитанной на месяц терапии.

В ряде исследований показано, что лечение аналогами соматостатина оказывает тормозящее влияние на опухолевый рост у больных с различными злокачественными НЭО. Октреотид способен стабилизировать рост опухоли в 37–80% случаев, а иногда (0–17%) уменьшить ее размер [9, 72]. К настоящему моменту существует только одно исследование эффективности октреотида в рамках контроля опухолевого роста у пациентов с метастатическими гастриномами. В этом исследовании, проведенном с участием 15 больных, было продемонстрировано, что у 53% из них отмечалось дальнейшее прогрессирование роста опухоли, у 47% наблюдалась стабилизация и лишь у 6% удалось достичь уменьшения размеров новообразования. В дальнейшем у пациентов, которые ответили на лечение, зафиксирована длительная стабилизация опухоли, а частота побочных эффектов была ниже по сравнению с группой, получающей системную химиотерапию [84].

В последнее время в целях стабилизации роста опухоли при НЭО ПЖ, в том числе при гастриномах, нередко применяют интерферон- α . Согласно литературным данным, терапия с его использова-

нием приводит к стабилизации опухоли в 20–40% случаев, а в 12% способствует регрессии ее размера [25, 39, 67, 92]. По всей видимости, туморостатический эффект данного препарата может быть обусловлен индукцией и увеличением экспрессии гена *Bcl-2* в клетках НЭО и последующей стабилизацией клеточного цикла в G_0 фазе [34]. Некоторые специалисты рекомендуют использовать интерферон- α в комбинации с аналогами соматостатина для потенцирования стабилизации опухолевого роста [25, 26].

Прогноз, паллиативные методики при распространенном процессе и перспективы лечения

В эпоху применения ИПП распространение опухолевого процесса (метастазирование) является основной причиной смертности при СЗЭ. Десятилетняя выживаемость у пациентов без метастазов и с метастазами только в лимфатические узлы составляет 96–100%, а с метастазами в печень 26–30% [97, 100].

Лечение при метастатических формах гастрином является серьезной проблемой. Современные рекомендации регламентируют комбинированное назначение стрептозотоцина и доксорубина как наиболее эффективной схемы [66, 75]. Комбинация стрептозотоцина с 5-фторурацилом рассматривается в качестве альтернативной схемы [75].

Выполнение циторедуктивных операций показано лишь небольшому количеству пациентов с СЗЭ, имеющих метастазы в печень (10–15%) [55, 93].

Возлагаются надежды на применение радиочастотной абляции при метастатических формах НЭО ПЖ. Процент ответа на лечение достаточно высокий (обычно >80%), побочные явления редки [24, 50]. Другим перспективным направлением для пациентов с неоперабельными и/или метаста-

тическими опухолями является пептидная радионуклидная терапия с мечеными аналогами соматостатина. В частности, методика с использованием ^{90}Y -DOTA-D-Phe1-Trp3-октреотида была недавно предложена в качестве паллиативного метода лечения пациентов с НЭО желудочно-кишечного тракта [44, 46, 71].

Продолжаются исследования по применению молекулярной таргетной терапии при НЭО. К наиболее многообещающим направлениям данного типа противоопухолевого лечения относятся мультитаргетные ингибиторы рецепторов с тирозинкиназной активностью (сунитиниб) и ингибиторы mTOR (эверолимус, темсиrolimus) [4, 36, 43, 74, 87, 99].

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что последние два десятилетия ознаменовались значительными достижениями в области диагностики и лечения пациентов с СЗЭ. Адекватная антисекреторная терапия привела к увеличению продолжительности жизни больных за счет предотвращения таких осложнений, как прободение и кровотечение из язвенного дефекта, которые назывались в качестве основной причины смертности в 80-х — начале 90-х годов. В то же время чрезвычайно важна ранняя диагностика этого заболевания, позволяющая предотвратить прогрессирование опухолевого процесса. С учетом широкой распространенности кислотозависимых заболеваний в популяции интернист должен быть ориентирован на углубленное обследование пациентов с часто рецидивирующими и резистентными к терапии стандартными дозами ИПП эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Список литературы

1. Гастроэнтерология: Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 706 с.
1. Gastroenterology: National manual / ed.: V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. M.: GEOTAR-Media; 2008. 706 p.
2. Гуревич Л.Е. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Практическая онкология 2005; 4:193-201.
2. Guryevich L.E. Diagnostics of neuroendocrine tumors of gastro-intestinal tract. Prakticheskaya onkologiya 2005; 4:193-201.
3. Калинин А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2010; 4:3-11.
3. Kalinin A.V. Neuroendocrine tumors of the pancreas and gastro-intestinal tract. Klin perspektivy gastroenterol hepatol 2010; 4:3-11.
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: молекулярные механизмы онкогенеза и таргетной терапии. Мол мед 2013; 5:20-27.
4. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Dicheva D.T. Neuroendocrine tumors of pancreas: molecular mechanisms of oncogenesis and targeted therapy. Molekulyarnaya meditsina 2013; 5:20-27.
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы: В 2 т. М.: Медицина, изд-во «Шико»; 2008. 976 с.
5. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. Diseases of the pancreas: 2 vol. M.: Medicine, publishing house «Shiko»; 2008. 976 p.
6. Эндокринология: Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 752 с.
6. Endocrinology: National manual. The brief edition / ed. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. M.: GEOTAR-Media; 2011. 752 p.
7. Anderson M.A., Carpenter S., Thompson N.W., et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. Am. J. Gastroenterol 2000; 95:2271-7.
8. 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):459-62.

9. Arnold R., Trautmann M.E., Creutzfeldt W., et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 1996; 38:430-8.
10. Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119:564-9.
11. Assalia A., Gagner M. Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. *World J Surg* 2004; 28:1239-47.
12. Banasch M., Schmitz F. Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119:573-8.
13. 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.
14. 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):331-64.
15. 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.
16. Bou-Saif A., Lei J., McDonald T.J., et al. A new cause of Zollinger-Ellison syndrome: non-small cell lung cancer. *Gastroenterology* 2001; 120:1271-8.
17. Capurso G., Festa S., Valente R., et al. Molecular pathology and genetics of pancreatic endocrine tumours. *J Mol Endocrinol* 2012; 49(1):37-50.
18. Corleto V.D., Annibale B., Gibril F., et al. Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1555-61.
19. Corleto V.D., Delle Fave G., Jensen R.T. Molecular insights into gastrointestinal neuroendocrine tumors: Importance and recent advances. *Dig Liver Dis* 2002; 34:668-80.
20. Debray M.P., Geoffroy O., Laissy J.P., et al. Imaging appearances of metastases from neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Radiol* 2001; 74:1065-70.
21. Duerr E.M., Chung D.C. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:1-14.
22. Ellison E.C., Johnson J.A. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg* 2009; 46:13-106.
23. Ellison E.H., Wilson S.D. The Zollinger-Ellison syndrome: Re-appraisal and evaluation of 260 registered cases. *Ann Surg* 1964; 160:512-30.
24. Elvin A., Skogseid B., Hellman P. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *Abdom Imaging* 2005; 30:427-34.
25. 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; 21:2689-96.
26. Frank M., Klose K.J., Wied M., et al. Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(5):1381-1387.
27. Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D., et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48:508-18.
28. Gibril F., Jensen R.T. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Dig Liver Dis* 2004; 36:106-20.
29. Gibril F., Jensen R.T. Zollinger-Ellison syndrome revisited: Diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6:454-63.
30. Gibril F., Reynolds J.C., Doppman J.L., et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996; 125:26-34.
31. Gibril F., Schumann M., Pace A., et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 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.
32. 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):1967-76.
33. Hoffmann K.M., Furukawa M., Jensen R.T. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19:675-97.
34. Imam H., Gobl A., Eriksson B., Oberg K. Interferon-alpha induces bcl-2 proto-oncogene in patients with neuroendocrine gut tumor responding to its antitumor action. *Anticancer Res* 1997; 17:4659-66.
35. Ito T., Cadiot G., Jensen R.T. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. *World J Gastroenterol* 2012; 18(39):5495-503.
36. Ito T., Igarashi H., Uehara H., et al. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(3):307-21.
37. 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):1087-43.
38. Jensen R.T., Niederle B., Mitry E., et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84:173-82.
39. Jensen R.T., Norton 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. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier 2010; chap 32.
40. Jensen R.T. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998; 243:477-88.
41. Jensen R.T. Zollinger-Ellison syndrome. In: *Doherty G.M., Skogseid B., eds. Surgical Endocrinology: Clinical Syndromes*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001:291-344.
42. Kam P.H. The value of endoscopic ultrasound in localizing gastrinoma. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119(19-20):585-7.
43. Kulke M.H., Lenz H.J., Meropol N.J., et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26:3403-10.
44. Kwakkeboom D.J., de Herder W.W., Kam B.L., et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26(13):2124-30.
45. Lehy T., Cadiot G., Mignon M., et al. Influence of multiple endocrine neoplasia type 1 on gastric endocrine cells in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut* 1992; 33:1275-9.
46. Leimer M., Kurtaran A., Smith-Jones P., et al. Response to treatment with yttrium 90-DOTA-lanreotide of a patient with metastatic gastrinoma. *J Nucl Med* 1998; 39:2090-4.
47. Long S.H., Berna M.J., Thill M., et al. Secretin receptor and secretin-receptor-variant expression in gastrinomas: Correlation with clinical and tumoral features and secretin and calcium provocative test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4394-402.
48. Lorenz K., Dralle H. Surgical treatment of sporadic gastrinoma. *Wien Klin. Wochenschr* 2007; 119:597-601.

49. *Maton P.N., Miller D.L., Doppman J.L., et al.* Role of selective angiography in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1987; 92:913-8.
50. *Mazzaglia P.J., Berber E., Milas M., et al.* Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: A 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007; 142:10-9.
51. *McLean A.M., Fairclough P.D.* Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:177-93.
52. *Metz D.C., Jensen R.T.* Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135(5):1469-92.
53. *Metz D.C., Strader D.B., Orbach M., et al.* Use of omeprazole in Zollinger-Ellison: A prospective nine-year study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7:597-610.
54. *Miller L.S., Vinayek R., Frucht H., et al.* Reflux esophagitis in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98:341-6.
55. *Moertel C.G., Lefkopoulo M., Lipsitz S., et al.* Streptozotocin-doxorubicin, streptozotocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326:519-23.
56. *Murugesan S.V., Varro A., Pritchard D.M.* Review article: Strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger-Ellison syndrome rather than a more common benign cause. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(10):1055-68.
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):169-75.
58. *Noda S., Norton J.A., Jensen R.T., Gay W.A. Jr.* Surgical resection of intracardiac gastrinoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:532-3.
59. *Norton J.A., Alexander H.R., Fraker D.L., et al.* Comparison of surgical results in patients with advanced ad limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2001; 234(4):495-505.
60. *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; 239:617-26.
61. *Norton J.A., Cornelius M.J., Doppman J.L., et al.* Effect of parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism, Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia Type I: A prospective study. *Surgery* 1987; 102:958-66.
62. *Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R., et al.* Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg* 2006; 244:410-9.
63. *Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R., et al.* Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341:635-44.
64. *Norton J.A., Jensen R.T.* Role of surgery in Zollinger-Ellison syndrome. *J Am Coll Surg* 2007; 205:34-7.
65. *Norton J.A., Venzon D.J., Berna M.J., et al.* Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1), and Zollinger-Ellison syndrome (ZES): Long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surgery* 2008; 247(3):501-10.
66. *O'Toole D., Hentic O., Corcos O., Ruszniewski P.* Chemotherapy for gastro-enteropancreatic endocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80(suppl 1):79-84.
67. *Oberg K., Kvols L., Caplin M., et al.* Consensus report on the use of somatostatin analogues for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15:966-73.
68. *Oberg K.* Advances in chemotherapy and biotherapy of endocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 1998; 10:58-65.
69. *Oberstein P.E., Remotti H., Saif M.W., et al.* Pancreatic neuroendocrine tumors: entering a new era. *JOP* 2012; 13(2):169-73.
70. *Osefo N., Ito T., Jensen R.T.* Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11(6):433-41.
71. *Paganelli G., Zoboli S., Cremonesi M., et al.* Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTAD-Phe1-Tyr3-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:426-34.
72. *Panzuto F., Di Francesco V., Iannicelli E., et al.* Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17:461-6.
73. *Peghini P.L., Annibale B., Azzoni C., et al.* Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: Insights from patients with sporadic gastrinomas. *Gastroenterology* 2002; 123:68-85.
74. *Peng L., Schwarz R.E.* Pancreatic neuroendocrine tumors: signal pathways and targeted therapies. *Curr Mol Med* 2013; 13(3):333-9.
75. *Plockinger U., Wiedenmann B.* Management of metastatic endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19:553-76.
76. *Pritchard D.M.* Zollinger-Ellison syndrome: still a diagnostic challenge in the 21st century? *Gastroenterology* 2011; 140(5):1380-3.
77. *Rehfeld J.F., Friis-Hansen L., Goetze J.P., et al.* The biology of cholecystokinin and gastrin peptides. *Curr Top Med Chem* 2007; 7(12):1154-65.
78. *Rindi G., Bordi C.* Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: aetiology, molecular pathogenesis and genetics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(4):519-34.
79. *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.
80. *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.
81. *Ruszniewski P., Laucournet H., Elouaer-Blanc L., et al.* Long-acting somatostatin (SMS 201-995) in the management of Zollinger-Ellison syndrome: evidence for sustained efficacy. *Pancreas* 1988; 3:145-52.
82. *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.
83. *Shepherd J.J.* The natural history of multiple endocrine neoplasia type 1. Highly uncommon or highly unrecognized? *Arch Surg* 1991; 126(8):935-52.
84. *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; 94:331-43.
85. *Soga J., Yakuwa Y.* The gastrinoma/Zollinger-Ellison syndrome: statistical evaluation of a Japanese series of 359 cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5:77-85.
86. *Stabile B.E., Morrow D.J., Passaro JrE.* The gastrinoma triangle: operative implications. *Am J Surg* 1984; 147:25-31.
87. *Strosberg J.R., Kvols L.K.* A review of the current clinical trials for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16:219-24.
88. *Sundin A., Garske U., Orlefors H.* Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:69-85.
89. *Sutliff V.E., Doppman J.L., Gibril F., et al.* Growth of newly diagnosed, untreated metastatic gastrinomas and predictors of growth patterns. *J Clin Oncol* 1997; 15:2420-31.
90. *Tan E.H., Tan C.H.* Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol* 2011; 2(1):28-43.

91. *Termanini B., Gibril F., Stewart C.A., et al.* A prospective study of the effectiveness of low-dose omeprazole as initial therapy in Zollinger-Ellison syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:61-71.
92. *Tomassetti P., Campana D., Piscitelli L., et al.* Treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *World J Gastroenterol* 2005; 11(35):5423-32.
93. *Touzios J.G., Kiely J.M., Pitt S.C., et al.* Neuroendocrine hepatic metastases: Does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005; 241:776-83.
94. *Triponez F., Goudet P., Dosseh D., et al.* Is surgery beneficial for MEN1 patients with small ≤ 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* 2006; 30:654-62.
95. *Van Eijck C.H., Lamberts S.W., Lemaire L.C., et al.* The use of somatostatin receptor scintigraphy in the differential diagnosis of pancreatic duct cancers and islet cell tumors. *Ann Surg* 1996; 224:119-24.
96. *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.
97. *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; 108:1637-49.
98. *Welage L.S., Berardi R.R.* Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc* 2000; 40:52-62.
99. *Wiedmann M.W., Mössner J.* Safety and efficacy of sunitinib in patients with unresectable pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Med Insights Oncol* 2012; 6:381-93.
100. *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; 17:615-30.
101. *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):709-23.