

«Синдром Золлингера -Эллисона. Обзор литературы».

Худайбергенов Ш.А

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, кафедра
хирургических болезней

Республика Узбекистан, 100140, г. Ташкент, ул. Богишамол, 223

Аннотация

Синдром Золлингера-Эллисона (ЗЭС) характеризуется гиперсекрецией желудочной кислоты, вызывающей тяжелые рецидивирующие кислотозависимые пептические заболевания желудка. Чрезмерную секрецию гастрина теперь можно эффективно контролировать с помощью мощных ингибиторов протонной помпы, но хирургическое лечение самой гастриномы остается спорным. На основе тщательного обзора литературы сделаны важные выводы и рекомендации: 1) При спорадическом ЗЭС хирургическое вмешательство должно проводиться как можно раньше не только для пациентов с точно локализованным диагнозом, но и для пациентов с точно локализованным диагнозом. для тех, у кого отрицательные результаты визуализации. Хирургический подход при спорадическом ЗЭС зависит от локализации поражения (включая двенадцатиперстную кишку, поджелудочную железу, лимфатические узлы, гепатобилиарный тракт, желудок и некоторые крайне редкие участки, такие как яичники, сердце, сальник и тощая кишка). 2) При множественной эндокринной неоплазии ЗЭС 1-го типа (MEN1/ZES) хирургическое вмешательство не следует проводить в рутинном порядке, за исключением очагов размером > 2 см. Можно попытаться выполнить радикальную резекцию (панкреатодуоденэктомию с последующей лимфаденэктомией). 3) при метастатическом заболевании печени следует регулярно выполнять резекцию печени. В настоящее время трансплантация печени по-прежнему считается экспериментальным терапевтическим подходом к ЗЭС.

Ключевые слова: гастринома, МЭН 1 синдром, синдром Золлингера-Эллисона

ВВЕДЕНИЕ. Синдром Золлингера-Эллисона (ЗЭС) характеризуется тяжелым рецидивирующим пептическим заболеванием и гиперсекрецией желудочной кислоты в результате гастриномы [1]. Примерно 75% гастрином являются спорадическими, а у 25% пациентов имеется множественная эндокринная неоплазия 1-го типа (МЭН1) [2]. У пациентов с ЗЭС преследуются две терапевтические цели: контроль гиперсекреции желудочной кислоты и лечение самой гастриномы. Чрезмерную секрецию гастрина теперь можно эффективно контролировать с помощью мощных ингибиторов протонной помпы, которые значительно снизили заболеваемость и смертность в результате тяжелой язвенной болезни [3]. Таким образом, развитие гастриномы является основным

определяющим фактором долгосрочного прогноза, а роль хирургического вмешательства при ЗЭС вместо этого сместилась в сторону эрадикации первичной опухоли и контроля/профилактики отдаленных метастазов [2 , 4]. Хирургическая стратегия различается у пациентов со sporadическим ZES и ZES, связанным с MEN1 (MEN1/ZES), а роль хирургического вмешательства у пациентов с ZES противоречива, особенно у пациентов с MEN1. Более половины гастрином низкодифференцированы и имеют потенциал злокачественности, что резко снижает выживаемость и ухудшает прогноз [5-7] . Таким образом, ранняя хирургическая ревизия и иссечение первичных поражений должны регулярно выполняться, чтобы предотвратить отдаленное распространение у пациентов с ЗЭС. К сожалению, только половине пациентов со sporadическим ЗЭС и почти ни одному пациенту с MEN1/ZES удалось добиться полной хирургической резекции [8]. Хирургическое лечение — единственный способ вылечить заболевание, при этом в большинстве случаев по-прежнему показано удаление всех очагов поражения (первичных и метастатических). Однако многие аспекты хирургического лечения ЗЭС (такие как сроки вмешательства, степень резекции и хирургическое вмешательство при запущенной стадии заболевания) являются спорными темами. В настоящей статье будут представлены классические соображения и противоречия относительно хирургического лечения ЗЭС.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ. 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 небетаклеточными опухолями в поджелудочной железе (ПЖ). Клинические признаки описанного заболевания получили название в честь своих авторов. Несколько позже, открыв историю исследования данной патологии, объединяющей научные и практические интересы врачей различных специальностей, была установлена причинно-следственная связь СЗЭ с гиперпродукцией гастрина.



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

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, феохромоцитомы, невринома слухового нерва и др.) Необходимо понимать, что СЗЭ является лишь клиническим отражением гиперпродукции гастрина в организме.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ. Гастринома является сложной гормонально-активной нейроэндокринной опухолью (НЭО), второй по частоте НЭО ПЖ после инсулиномы. Большинство гастрином являются спорадическими (несемейными), однако примерно в четверти случаев ассоциированы с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1). 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, ежегодный показатель заболеваемости составляет соответственно 0,5–1,5 на 1 млн человек и 0,2–2 на 100 тыс. населения. При анализе этиологической структуры язвенных поражений желудка и ДПК СЗЭ составляет 0,1–1% [46].

По литературным данным, СЗЭ обычно выявляется в возрасте 41–53 лет [46]. Четкой гендерной предрасположенности не найдено, хотя в целом заболеваемость у мужчин несколько 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 неконтролируемой 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].

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]. Кроме того, описаны единичные случаи места их локализации в желудочке сердца и легких [16].

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% [22, 37].

Метастазирование гастриномы, как правило, происходит в печень, регионарные лимфатические 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 [19].

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 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 [43]. 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 [30].

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 [42].

Главными целями медикаментозной терапии при СЗЭ является снижение гиперсекреции соляной кислоты, а также контроль роста опухоли и ее метастатической активности. В силу того, что ИПП доказали свою безопасность и эффективность в подавлении гиперсекреции соляной кислоты, они полностью вытеснили блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов из терапевтического арсенала при СЗЭ. Уникальность ИПП состоит в том, что они высокоселективно блокируют терминальную молекулу кислотопродукции — H⁺, K⁺-АТФазу (протонную помпу).

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СПОРАДИЧЕСКИХ ЗЭС. Время операции. Недавние рекомендации и исследования рекомендовали пациентам с потенциально операбельной спорадической гастриномой регулярно предлагать диагностическую лапаротомию с лечебной целью, если нет противопоказаний к хирургическому вмешательству [5 , 9-12] . Более того, после резекции спорадического ЗЭС 50–60% пациентов сразу же избавились от заболевания, а безрецидивная выживаемость через 10 лет составляет 35–40% [2 , 13 , 14] . Хирургическая резекция у пациентов с ЗЭС защищает от возможности метастазов в печени и увеличивает выживаемость [4 , 15-17] . Примерно 30% опухолей у пациентов со спорадическим ЗЭС не могут быть точно локализованы с помощью предоперационных исследований, в том числе более 60% опухолей размером ≤ 1 см [18]. При неподтверждении локализации гастриномы предоперационными исследованиями решение о хирургическом исследовании является спорным. Прежде чем принять решение о проведении операции, необходимо провести тщательное рассмотрение случая. Если показано хирургическое вмешательство, следует включить тщательное исследование брюшной полости посредством лапаротомии, интраоперационного ультразвукового исследования, дуоденотомии с трансиллюминацией и рутинной лимфаденэктомии [19-21] .

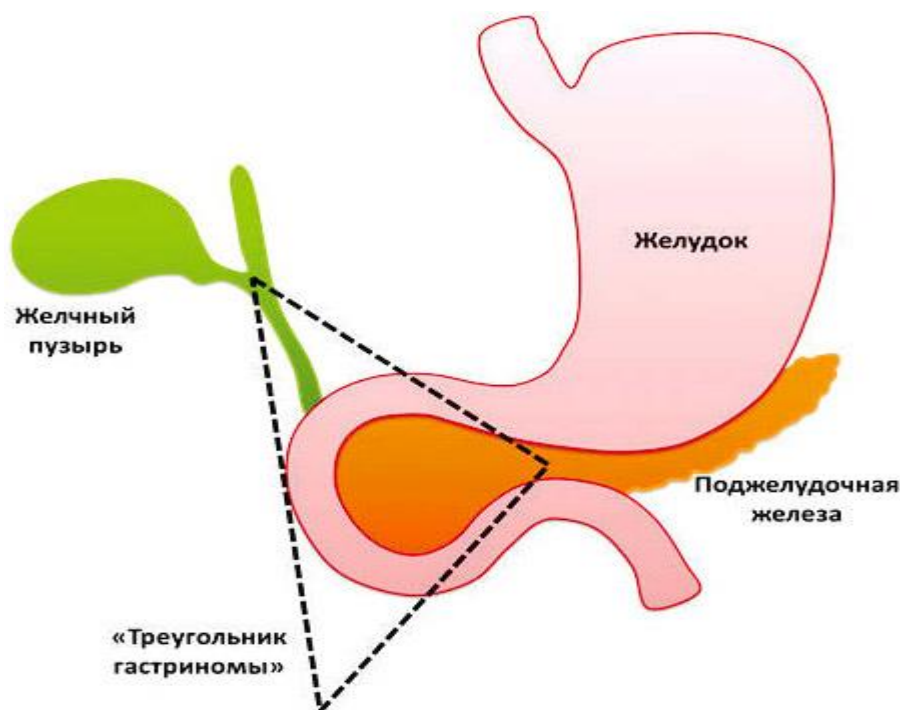


Рис. 2. Синдром Золлингера-Эллисона

Проспективное исследование, проведенное Нортоном и соавторами [22], показало, что в руках опытного хирурга поражения можно обнаружить у 98% пациентов с отрицательным результатом визуализации ЗЭС, и почти 50% из них были излечены. Эта частота была аналогична таковой у пациентов с положительной визуализацией. В этом исследовании для пациентов, у которых расположение гастриномы не было подтверждено до операции, средняя задержка от начала ЗЭС до операции составляет 8,9 года [22]. У семи процентов пациентов с отрицательными результатами визуализации во время операции были метастазы в печени, и все случаи смерти, связанные с заболеванием, произошли в этой группе, что могло быть вызвано длительной задержкой перед операцией. Поэтому Norton и соавт. [22] рекомендовали рутинно выполнять операцию как можно раньше у пациентов со спорадическим ЗЭС, несмотря на отрицательные результаты визуализации.

В другом проспективном исследовании Bartlett и соавт. [23] обнаружили, что у пациентов с рентгенологическими признаками метастатического заболевания и скрытыми первичными опухолями первичное поражение можно идентифицировать у 89% этих пациентов. Это исследование показало, что неспособность локализовать первичную опухоль не должна влиять на хирургическое лечение [23].

Локализация спорадического ЗЭС Локализация важна для лечения, но может быть сложной задачей.

Дуоденальное или панкреатическое происхождение: более 80% первичных гастрином классически располагаются в поджелудочной железе и

двенадцатиперстной кишке в пределах треугольника гастриномы, который является важным анатомическим признаком локализации [16,24-27]. Гастриномы поджелудочной железы имеют более высокий потенциал злокачественности, чем гастриномы двенадцатиперстной кишки [27]. Более того, у пациентов с MEN1/ZES 60–90% поражений локализуются в двенадцатиперстной кишке. Эти опухоли обычно небольшие, их едва можно увидеть при эндоскопическом УЗИ или предоперационных визуализационных исследованиях и их можно обнаружить только при диагностической лапаротомии [2, 18, 28-30]. В отдельных случаях можно рассмотреть возможность эмпирической диагностической операции с дуоденотомией [13].

Происхождение лимфатических узлов. Хотя было зарегистрировано несколько случаев первичных гастрином лимфатических узлов, существование спорадического ЗЭС лимфатического происхождения является спорным [19, 31-33]. Эти случаи были объяснены скрытыми первичными микрогастриномами поджелудочной железы или двенадцатиперстной кишки, приводящими к метастазам в печень или лимфатические узлы [19]. Недавнее исследование показало, что 28,2% пациентов с ЗЭС имели гастриномы лимфатических узлов и имели меньшую вероятность рецидива или персистирования заболевания, чем пациенты с гастриномами другого происхождения (9,1% против 42,9%, $P = 0,04$) [34].

Происхождение гепатобилиарного тракта: Недавнее проспективное исследование сообщило о существовании очень необычного ЗЭС, происходящего из гепатобилиарного тракта [35]. Norton и соавт. [35] обнаружили, что из 233 пациентов со спорадическим ЗЭС, перенесших операцию по иссечению поражений, у 3,1% была первичная гастринома, возникшая из печени или желчевыводящих путей, что занимает второе место по частоте первичной экстрадуоденопанкреатической локализации. Поскольку показатели выживаемости и долгосрочного излечения высоки, а частота осложнений приемлема, показана агрессивная резекция печени или желчных протоков. Кроме того, их результаты показали, что, учитывая, что почти у 50% пациентов развиваются метастазы в лимфатические узлы, лимфатические узлы в печеночных воротах следует регулярно удалять.

Желудочное происхождение. За последние 50 лет увеличилась заболеваемость гастриномами желудочного происхождения [36]. В последние годы при панэндоскопическом исследовании выявлен рост заболеваемости субклиническими гастриномами желудка. Гастриномы желудка можно лечить путем местного иссечения, например, эндоскопической диссекции подслизистой оболочки или эндоскопической полипэктомии, но в случае рецидива может потребоваться частичная или полная гастрэктомия [37, 38]. Кроме того, из-за более низкой степени злокачественности и менее частых метастазов в лимфатические узлы и печень гастриномы, происходящие из желудка, имели лучшие отдаленные результаты, чем гастриномы другого происхождения [39].

Другое происхождение: Другие очень редкие первичные локализации включают яичники, сердце, сальник и тощую кишку [2, 40].

Тип и объем хирургического вмешательства. Подавляющее большинство случаев sporadicического ЗЭС связано с одиночными опухолями, а хирургическая тактика зависит от локализации гастрином. Sporadicические гастриномы, расположенные далеко от протока поджелудочной железы, могут поддаваться энуклеации. Резекции необходимы при опухолях, расположенных близко к протоку поджелудочной железы (менее 3 мм). Дистальная резекция поджелудочной железы должна выполняться при опухолях головки поджелудочной железы, а дуоденотомия должна выполняться регулярно для выявления небольших поражений двенадцатиперстной кишки [41 , 42]. Дистальная панкреатэктомия (со спленэктомией или без нее) показана при sporadicических гастриномах, расположенных в теле или хвосте поджелудочной железы. Панкреатодуоденэктомия (ПД) должна быть предпочтительной для большинства пациентов с гастриномами, расположенными в головке, крючковидном отростке или шейке поджелудочной железы. ПД также показан пациентам с местным рецидивом или персистирующими опухолями после первой операции [21]. Наличие метастазов в печени является важным прогностическим показателем у больных ЗЭС; Сообщалось о первичных опухолях печени, часто наблюдались метастазы в печень гастрином двенадцатиперстной кишки или поджелудочной железы. Таким образом, хорошо известно, что интраоперационное исследование печени должно выполняться регулярно [43]. Однако рутинная лимфаденэктомия остается спорной не только из-за разногласий относительно существования первичных гастрином в лимфатических узлах [19, 32-34] , но и из-за важности выявления метастазов в лимфатических узлах, при этом некоторые исследования показывают, что они имеют прогностическое значение, но другие считают обратное [15–16] . Все больше исследований изучают значимость метастазов в лимфатических узлах при ЗЭС; Сообщается, что метастазы в лимфатические узлы встречаются у 42–82% пациентов с ЗЭС [43]; кроме того, сообщается, что послеоперационная выживаемость значительно снижается, а время развития метастазов в печени значительно короче у пациентов с положительными лимфатическими узлами, чем у пациентов с отрицательными лимфатическими узлами [43-45] . Крамплиц и др. [43] сообщили, что связанное с заболеванием снижение выживаемости было связано с количеством пораженных лимфатических узлов. Каждое из этих исследований показало, что лимфаденэктомия должна регулярно выполняться у пациентов с ЗЭС и что это лечение не только может предотвратить рецидив и увеличить выживаемость, но также имеет значительную прогностическую ценность [43] . Хотя у небольшой части пациентов с ЗЭС, перенесших лапароскопическую операцию, наблюдаются благоприятные результаты, лапароскопическая хирургия не рекомендуется в качестве стандартного лечения у пациентов с гастриномами по следующим причинам: (1) Первичная опухоль не часто выявляется при необходимости предоперационные визуализирующие исследования и полное исследование брюшной полости; (2) Опухоли расположены подслизисто в двенадцатиперстной кишке и требуют рутинной дуоденотомии в сочетании с маневром Кохера; и (3)

лимфаденэктомию следует выполнять регулярно, поскольку часто возникают метастазы в лимфатические узлы [34 , 40].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ MEN1/ZES. Время и место рутинного хирургического вмешательства у пациентов с MEN1/ZES остаются спорными [2 , 9]. Эти пациенты обычно имеют непредсказуемое течение и часто имеют метастазы в лимфатические узлы, множественные гастриномы двенадцатиперстной кишки и другие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (пНЭО) [5 , 29]. Следовательно, местная резекция или энуклеация редко приводят к долгосрочному излечению. У пациентов с диагнозом MEN1/ZES операция, отличная от ПД, связана с рецидивом почти у 100% пациентов [2]. Обычно рекомендуется ограничивать операцию по предотвращению метастатической диссеминации пациентам с опухолями > 2 см, учитывая, что пациенты с МЭН1 с опухолями поджелудочной железы < 2 см имеют хорошую продолжительность жизни [5,]. В недавних рекомендациях Европейского общества нейроэндокринных опухолей/Северо-Американского общества опухолей (ENETS/NANETS) рекомендуется, чтобы рутинное хирургическое вмешательство для возможного излечения было предназначено только для пациентов с ZES с поражениями > 2 см, но не должно выполняться рутинно [11-12] . Более того, поскольку хирургическое вмешательство является единственным способом предотвратить или вылечить злокачественную трансформацию [42], другие указали, что раннее хирургическое вмешательство, как только поставлен диагноз, показано всем пациентам с MEN1/ZES [41].

Тип и объем хирургического вмешательства. Иссечение опухолей головки поджелудочной железы, ограниченная хирургическая резекция с иссечением поражений двенадцатиперстной кишки и дистальная панкреатэктомия были предложены в качестве хирургических альтернатив для лечения MEN1/ZES [35]. В некоторых случаях тотальная панкреатэктомия считается терапевтическим выбором в попытке полностью удалить все опухолевые поражения. Однако такие хирургические подходы часто могут быть связаны с высокой частотой рецидивов и низкой частотой излечения. У пациентов с MEN1/ZES предлагается более радикальное хирургическое вмешательство с БП с последующей регионарной лимфаденэктомией. Поскольку излечение может быть достигнуто только путем проведения ПД, другие по-прежнему рекомендуют рутинную ПД в попытке добиться излечения [5 , 29] . Хотя в нескольких исследованиях сообщалось о потенциальной долгосрочной биохимической ремиссии после БП у пациентов с MEN1/ZES, долгосрочные последствия БП остаются в значительной степени неопределенными, а реальная польза для долгосрочной выживаемости остается спорной [9 , 21]. У каждого подхода есть свои сторонники, но перспективных данных, которые могли бы предоставить доказательства и рекомендации, нет. В недавних руководствах ENET/NANET рекомендуется не проводить рутинную ПД [11 , 12]. Однако в рекомендациях Польской сети нейроэндокринных опухолей указано, что попытка выполнить радикальную резекцию может быть предпринята, если заболевание кажется ограниченным. Кроме того, интраоперационный

мониторинг гастрина может быть полезен для улучшения возможности определения степени резекции.

Улучшение последствий других заболеваний, связанных с MEN1. У пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ГПТ) и MEN1/ZES влияние паратиреоидэктомии (ПТХ) на поведение гастриномы можно оценить по уровням гастрина натощак, базальному выбросу кислоты (БАО) и провокационному тесту на секретин [44]. Некоторые предыдущие исследования с участием небольшого количества пациентов с MEN1/НРТ/ZES показали, что уровни гастрина натощак, БАО и/или сканирование секретин-стимулированного гастрина заметно снижались под действием ПТХ. В проспективном исследовании с участием 84 пациентов с MEN1/НРТ/ZES Norton и др. [45] убедительно продемонстрировали, что успешная ПТК оказывает заметное улучшающее воздействие на эти параметры. После операции по удалению только аномальных паращитовидных желез, но не направленной на pNET, у 20% пациентов с MEN1/НРТ/ZES больше не было биохимических признаков ZES. После ПТ необходимо тщательное наблюдение, поскольку первичный ГПТ с гиперкальциемией может привести к вторичной гипергастринемии, затрудняя диагностику пациентов с MEN1/ZES. Кроме того, эти данные подтверждают стратегию, согласно которой перед выполнением любой абдоминальной операции по поводу ЗЭС сначала следует выполнить операцию на паращитовидной железе.

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 про-грессирование 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.

Библиография

1. 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;79:379-411. [
2. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, Goebel SU, Peghini PL, Roy PK, Gibril F, Jensen RT. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. // *N Engl J Med*. 1999;341:635-644
3. Quatrini M, Castoldi L, Rossi G, Cesana BM, Peracchi M, Bardella MT. A follow-up study of patients with Zollinger-Ellison syndrome in the period 1966-2002: Effects of

- surgical and medical treatments on long-term survival. //J Clin Gastroenterol. 2005;39:376-380.\
4. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Gibril F, Liewehr DJ, Venzon DJ, Jensen RT. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. //Ann Surg. 2006;244:410-419
 5. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmuller T, Lewington V, Scarpa A, Sundin A, Perren A, Gross D, O'Connor JM, Pauwels S, Kloppel G; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). //Neuroendocrinology. 2006;84:173-182.
 6. Ellison EC, Johnson JA. The Zollinger-Ellison syndrome: A comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. // Curr Probl Surg. 2009;46:13-106
 7. Gibril F, Jensen RT. Advances in evaluation and management of gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome. //Curr Gastroenterol Rep. 2005;7:114-121.
 8. Epelboym I, Mazeh H. Zollinger-Ellison syndrome: Classical considerations and current controversies. // Oncologist. 2014;19:44-50.
 9. Bartsch DK, Langer P, Rothmund M. Surgical aspects of gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. // Wien Klin Wochenschr. 2007;119:602-608
 10. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. //Gastroenterology. 2008;135:1469-1492.
 11. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, Marx SJ, Pasiaka JL, Pommier RF, Yao JC, Jensen RT; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS treatment guidelines: Well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. //Pancreas. 2010;39:735-752.
 12. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec JY, Salazar R, Sauvanet A, Kianmanesh R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: Functional pancreatic endocrine tumor syndromes. //Neuroendocrinology. 2012;95:98-119
 13. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT. Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? //Ann Surg. 2004;239:617-25; discussion 626.
 14. Morrow EH, Norton JA. Surgical management of Zollinger-Ellison syndrome; state of the art. //Surg Clin North Am. 2009;89:1091-1103.
 15. Yu F, Venzon DJ, Serrano J, Goebel SU, Doppman JL, Gibril F, Jensen RT. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. //J Clin Oncol. 1999;17:615-630
 16. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, Fishbein VA, Orbuch M, Strader DB, Gibril F, Metz DC, Fraker DL, Norton JA. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: A prospective long-term study. //Gastroenterology. 1995;108:1637-1649

17. Fraker DL, Norton JA, Alexander HR, Venzon DJ, Jensen RT. Surgery in Zollinger-Ellison syndrome alters the natural history of gastrinoma. //Ann Surg. 1994;220:320-8; discussion 328-30.
18. Alexander HR, Fraker DL, Norton JA, Bartlett DL, Tio L, Benjamin SB, Doppman JL, Goebel SU, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. //Ann Surg. 1998;228:228-238.
19. Singh D, Lal SB, Sood A, Gupta R, Kumar R, Vashishta RK, Mittal BR. Management of Primary Lymph Nodal Gastrinoma With Liver Metastases Resulting in Zollinger-Ellison Syndrome. // Clin Nucl Med. 2019;44:e36-e39
20. Norton JA, Jensen RT. Role of surgery in Zollinger-Ellison syndrome. //J Am Coll Surg. 2007;205:S34-S37.
21. Doi R. Determinants of surgical resection for pancreatic neuroendocrine tumors. //J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015;22:610-617
22. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Jensen RT. Value of surgery in patients with negative imaging and sporadic Zollinger-Ellison syndrome. //Ann Surg. 2012;256:509-517.
23. Bartlett EK, Roses RE, Gupta M, Shah PK, Shah KK, Zaheer S, Wachtel H, Kelz RR, Karakousis GC, Fraker DL. Surgery for metastatic neuroendocrine tumors with occult primaries. //J Surg Res. 2013;184:221-227.
24. Stable BE, Morrow DJ, Passaro E. The gastrinoma triangle: Operative implications. //Am J Surg. 1984;147:25-31
25. Zogakis TG, Gibril F, Libutti SK, Norton JA, White DE, Jensen RT, Alexander HR. Management and outcome of patients with sporadic gastrinoma arising in the duodenum. //Ann Surg. 2003;238:42-48.
26. Cisco RM, Norton JA. Surgery for gastrinoma. Adv Surg. 2007;41:165-176.
27. O'Toole D, Delle Fave G, Jensen RT. Gastric and duodenal neuroendocrine tumours. //Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012;26:719-735
28. Thom AK, Norton JA, Axiotis CA, Jensen RT. Location, incidence, and malignant potential of duodenal gastrinomas. //Surgery. 1991;110:1086-91; discussion 1091-3.
29. Albers MB, Manoharan J, Bollmann C, Chlosta MP, Holzer K, Bartsch DK. Results of Duodenopancreatic Reoperations in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. //World J Surg. 2019;43:552-558
30. Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, Henopp T, etc. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: Incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. //Endocr Relat Cancer. 2008;15:229-241.
31. Harper S, Carroll RW, Frilling A, Wickremesekera SK, Bann S. Primary lymph node gastrinoma: 2 cases and a review of the literature. //J Gastrointest Surg. 2015;19:651-655.
32. Anlauf M, Enosawa T, Henopp T, Schmitt A, Gimm O, Brauckhoff M, Dralle H, Musil A, Hauptmann S, Perren A, Klöppel G. Primary lymph node gastrinoma or occult duodenal microgastrinoma with lymph node metastases in a MEN1 patient: The

- need for a systematic search for the primary tumor. //Am J Surg Pathol. 2008;32:1101-1105
33. Nazir Z. Long-term follow-up of a child with primary lymph node gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome. //J Pediatr Surg. 2011;46:969-972.
 34. Chen Y, Deshpande V, Ferrone C, Blaszkowsky LS, Parangi S, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernandez-Del Castillo C. Primary lymph node gastrinoma: A single institution experience. //Surgery. 2017;162:1088-1094.
 35. Norton JA, Foster DS, Blumgart LH, Poultides GA, Visser BC, Fraker DL, Alexander HR, Jensen RT. Incidence and Prognosis of Primary Gastrinomas in the Hepatobiliary Tract. //JAMA Surg. 2018;153:e175083]]
 36. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. // Lancet Oncol. 2008;9:61-72
 37. Li QL, Zhang YQ, Chen WF, Xu MD, Zhong YS, Ma LL, Qin WZ, Hu JW, Cai MY, Yao LQ, Zhou PH. Endoscopic submucosal dissection for foregut neuroendocrine tumors: An initial study. //World J Gastroenterol. 2012;18:5799-5806.
 38. Crosby DA, Donohoe CL, Fitzgerald L, Muldoon C, Hayes B, O'Toole D, Reynolds JV. Gastric neuroendocrine tumours. //Dig Surg. 2012;29:331-348.
 39. Huang SF, Kuo IM, Lee CW, Pan KT, Chen TC, Lin CJ, Hwang TL, Yu MC. Comparison study of gastrinomas between gastric and non-gastric origins. //World J Surg Oncol. 2015;13:202
 40. Abboud P, Bart H, Mansour G, Pinteaux A, Birembaut P. Ovarian gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type I: A case report. //Am J Obstet Gynecol. 2001;184:237-238.
 41. Akerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. //Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007;21:87-109.
 42. Sugg SL, Norton JA, Fraker DL, Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn V, Benya RV, Shawker TH, Doppman JL, Jensen RT. A prospective study of intraoperative methods to diagnose and resect duodenal gastrinomas. // Ann Surg. 1993;218:138-144.
 43. Krampitz GW, Norton JA, Poultides GA, Visser BC, Sun L, Jensen RT. Lymph nodes and survival in pancreatic neuroendocrine tumors. //Arch Surg. 2012;147:820-827.
 44. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome: Recent advances and controversies. //Curr Opin Gastroenterol. 2013;29:650-661
 45. Bartsch DK, Waldmann J, Fendrich V, Boninsegna L, Lopez CL, Partelli S, Falconi M. Impact of lymphadenectomy on survival after surgery for sporadic gastrinoma. //Br J Surg. 2012;99:1234-1240
 46. Oberstein P.E., Remotti H., Saif M.W., et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: entering a new era. JOP 2012; 13(2):169-73.