

Медичні науки

УДК 616.3

Смирнова Олена Валеріївна

кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Смирнова Елена Валериевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

Smirnova Olena

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the

Department of Internal Medicine

O.O. Bohomolets National Medical University

Бардах Ліляна Богданівна

кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Бардах Лиляна Богдановна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

Bardah Lilyana

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the

Department of Internal Medicine

O.O. Bohomolets National Medical University

Афендікова Ганна Петрівна

кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої медицини

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Афендикова Анна Петровна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

Afendicova Hanna

Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Internal Medicine

O.O. Bohomolets National Medical University

Бодак Еліна Миколаївна

лікар I категорії відділення променевої патології

ЦКГ МВС України

Бодак Элина Николаевна

врач I категории отделения лучевой патологии

ЦКГ МВД Украины

Bodak Elina

Doctor of Category I of the Radiation Pathology

Central Committee of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine

Клименко Людмила Володимирівна

студентка

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Клименко Людмила Владимировна

студентка

Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца

Klymenko Liudmyla

Student of the

O.O. Bohomolets National Medical University

ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ СИНДРОМУ ЗОЛЛІНГЕРА-ЕЛІСОНА В УМОВАХ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ КЛІНІКИ
ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ СИНДРОМА ЗОЛЛИНГЕРА-ЕЛИСОНА В УСЛОВИЯХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ
DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE OF ZOLLINGER-ELISON SYNDROME IN A THERAPEUTIC CLINIC

***Анотація.** Описано клінічний випадок синдрому Золлінгера-Елісона у чоловіка 44 років. Проведено оцінку клінічних проявів захворювання. Підтверджено необхідність дослідження рівня сироваткового гастрину у крові при синдромі Золлінгера-Елісона. Досліджено, що *Helicobacter pilory*-інфекція при даній патології є відсутньою. Для лікування синдрому Золлінгера-Елісона рекомендовано призначення високих доз інгібіторів протонної помпи у комбінації з седативними препаратами.*

***Ключові слова:** синдром Золлінгера-Елісона, печія, гастрит, виразка.*

***Аннотация.** Описан клинический случай синдрома Золлингера-Эллисона у мужчины 44 лет. Проведена оценка клинических проявлений заболевания. Подтверждена необходимость исследования уровня сывороточного гастрина в крови при синдроме Золлингера-Эллисона. Доказано, что *Helicobacter pilory*-инфекция при данной патологии отсутствует. Для лечения синдрома Золлингера-Эллисона рекомендуется назначение высоких доз ингибиторов протонной помпы в сочетании с седативными препаратами.*

***Ключевые слова:** синдром Золлингера-Эллисона, изжога, гастрит, язва.*

***Summary.** A clinical case of Zollinger-Ellison syndrome in a 44-year-old man is described. An assessment of the clinical manifestations of the disease.*

Confirmed the need to study the level of serum gastrin in the blood in Zollinger-Ellison syndrome. It is proved that Helicobacter pilory-infection in this pathology is absent. For the treatment of Zollinger-Ellison syndrome, the administration of high doses of proton pump inhibitors in combination with sedatives is recommended.

Key words: *Zollinger-Ellison syndrome, heartburn, gastritis, ulcer.*

Синдром Золлінгера-Елісона (СЗЕ) – це клінічний синдром, зумовлений гіпергастринемією, асоційованою з ектопічною продукцією гастрину гастрин-продукуючою нейроендокринною пухлиною (НЕП) - гастриномою [10].

Вперше у 1955 році американські хірурги медичного центру Університету штату Огайо (США) R.M. Zollinger і E.H. Ellison спостерігали у своїй практиці хворих з рецидивуючими і рефрактерними до терапії множинними виразковими дефектами дванадцятипалої кишки, вираженою гіперсекрецією соляної кислоти і пухлинами у підшлунковій залозі. Клінічні ознаки описаного вище захворювання отримали назву на честь своїх авторів — синдром Золлінгера-Елісона [11].

Патогенетично основу захворювання складає гіперпродукція гастрину, що призводить до вираженої гіпергастринемії та, як наслідок, до стабільно високої солянокислої секреції [10-11]. При цьому відсутній інгібуючий вплив HCl на синтез гастрину через порушений фізіологічний зворотний зв'язок. Хронічна гіперсекреція HCl не компенсується шлунковою секрецією бікарбонатів. У результаті агресивний шлунковий вміст, що має низький (кислий) рівень рН, не тільки ушкоджує слизову оболонку шлунку, а й, потрапляючи у просвіт дванадцятипалої кишки, викликає її ульceraцію. Ці виразки частіше множинні, резистентні до стандартної антисекреторної терапії; вони рецидивують, незважаючи на відсутність Hр-інфекції [10].

Досить часто у пацієнтів із СЗЕ наявна нехарактерна для пептичної виразки діарея внаслідок інактивації шлунковим соком панкреатичних ферментів у просвіті ДПК [10]. При низькому рН жовчні кислоти преципітують, порушується утворення міцел та всмоктування жирних кислот і моногліцеридів [11].

Клінічно СЗЕ проявляється типовим болем у верхній половині живота, так як і при звичайній виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки [8]. Проте, на відміну від типової виразкової хвороби шлунка, біль відрізняється надзвичайною інтенсивністю та тривалістю. 75% виразок знаходяться у початковому відділі ДПК, близько 25% виявляються у дистальному відділі ДПК та у початковому відділі порожньої кишки [4]. Лише в 6% спостережень виразка локалізується в шлунку [13]. Виразки часто рецидивують, розвиваються ускладнення: кровотечі, перфорації, стенозування. Окрім болей у животі відмічається сильна печія та відрижка кислим. У багатьох пацієнтів розвивається рефлюкс-езофагіт. Характерна також тривка водяниста діарея, можливе значне зниження маси тіла [4; 8; 10].

Синдром Золлінгера-Елісона слід підозрювати у всіх хворих на тяжкий езофагіт (3-4 ступінь тяжкості за Саварі-Міллером), та особливо у тих, хто страждає на виразкову хворобу ДПК, що важко рубцюється та діарею невизначеного походження. Малоімовірна наявність СЗЕ у осіб при виразках шлунка: такі виразки спостерігаються менш ніж у 5% хворих із гастриномами [7; 13].

Незважаючи на удосконалення діагностичних методик і підвищення обізнаності лікарів, СЗЕ вдається діагностувати не відразу. Безумовно, одним із базисних методів діагностики СЗЕ є визначення рівня сироваткового гастрину. У 97-99% пацієнтів із СЗЕ визначається гіпергастринемія [2; 12]. Для виключення хибнопозитивних результатів перед визначенням рівня

сироваткового гастрину доцільно скасувати прийом інгібіторів протонної помпи (ІПП) на термін не менше тижня. Норма сироваткового гастрину складає менше 150 пг/л. У пацієнтів із СЗЕ визначається як мінімум десятикратне збільшення цього показника (як правило, за розрахункову точку приймають рівень >1000 пг/мл) [10; 12]. У літературі відмічено, що хворим при підозрі на СЗЕ слід призначати добову внутрішньошлункову рН-метрію, адже стійка гіперацидність з рН $\leq 1,5$ і повторний рівень сироваткового гастрину > 1000 пг/мл є суттєвою підставою для постановки діагнозу [9-10].

Для визначення локалізації і стадіювання пухлини, а також виявлення метастазів необхідне проведення додаткових візуалізаційних методів діагностики. Проте за рахунок невеликих розмірів новоутворень більшість методів візуалізації мають достатньо обмежене значення. Приблизно у 20% пацієнтів традиційні методи візуалізації не дозволяють виявляти ознаки об'ємного утворення та його локалізацію [8; 13]. У таблиці 1 наведено дані щодо чутливості різних методів візуалізаційної діагностики при виявленні гастрином.

Таблиця 1

Чутливість різних методів візуалізаційної діагностики при виявленні гастрином

Метод	Локалізація	
	Первинної пухлини (%)	Метастазів (%)
УЗД органів черевної порожнини	22	44
КТ	43	70
МРТ	27	80
Селективна абдомінальна ангиографія	70	-
Сцинтиграфія соматостатинових рецепторів	70	93
Ендоскопічне УЗД	70	-
Інтраопераційне УЗД	91	-

Радикальним методом лікування є хірургічне видалення солітарної пухлини у разі її виявлення вищезазначеними методами. У разі неможливості

виявлення пухлинного вогнища у більшості випадків застосовуються методики консервативного лікування. До кінця 1970-х років, єдиним ефективним методом запобігання рецидивних виразок і кровотеч внаслідок гіперсекреції соляної кислоти була тотальна гастректомія [1; 9]. На сьогоднішній день інгібітори протонної помпи (ІПП) є найбільш ефективними щодо пригнічення гіперсекреції соляної кислоти у пацієнтів із СЗЕ, вони повністю витіснили блокатори гістамінових H₂-рецепторів із терапевтичного арсеналу [3; 5; 11].

Головною метою лікування хворих на СЗЕ є досягнення стійкої клінічної та ендоскопічної ремісії, що може бути досягнуто призначенням адекватної дози ІПП.

Мета роботи: описати клінічний випадок синдрому Золлінгера-Елісона, який спостерігали у терапевтичній клініці.

Матеріали та методи: Хворий А., 44 роки, поступив у терапевтичне відділення центрального госпіталю МВС України зі скаргами на довготривалий біль у верхній половині живота, що дещо пригнічується після вживання їжі, виникає в основному вночі та носить голодний характер, виражену печію та відрижку кислим. В анамнезі – виразкова хвороба ДПК з 22 років, у батька виразкову хворобу шлунка діагностовано у віці 25 років. Погіршення загального самопочуття відмічає близько півроку назад, коли стала наростати печія від кількох випадків на тиждень до щоденної, пізніше з'явився біль у верхній половині живота, виражене почуття голоду. Протягом останніх 2-х місяців відмічає схуднення, іноді - тривалу водянисту діарею.

При огляді: загальний стан хворого середньої тяжкості, свідомість ясна, положення активне, шкірні покриви дещо бліді, чисті. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Грудна клітка правильної форми, симетрична, рівномірно приймає участь в акті дихання, при пальпації - безболісна. При

аускультатії: дихання везикулярне, хрипи відсутні. Частота дихальних рухів - 16 за хв. Ділянка серця не змінена. Межі серця розширені вліво. При аускультатії: тони серця приглушені, ритмічні. АТ - 130/70 мм рт.ст., ЧСС - 75 уд./хв. Язик вологий. При пальпації відмічається напруження м'язів передньої черевної стінки та виражена розлита болючість в пілородуоденальній зоні. Симптоми подразнення очеревини негативні. Незначна болючість при пальпації підшлункової залози по Гротту. Нижній край печінки виступає з-під краю реберної дуги на 1 см. Селезінка не пальпується. Сечовипускання без особливостей. Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

Результати дослідження

Загальний аналіз крові: Нв - 76г/л; еритроцити — $2,51 \cdot 10^{12}$ /л; тромбоцити — $140 \cdot 10^9$; лейкоцити — $4,6 \cdot 10^9$ /л; базофіли - 1%; паличкоядерні — 1%; сегментоядерні — 62%; лімфоцити — 28%; моноцити — 8%; ШОЕ - 23 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок — 58 г/л; глюкоза — 4,6 ммоль/л; загальний білірубін - 16,4 мкмоль/л; непрямий білірубін — 16,4 мкмоль/л; сечовина - 8,5 ммоль/л; креатинін — 0,108 ммоль/л; натрій - 146 ммоль/л; калій - 5,2 ммоль/л; хлор - 109 ммоль/л; АЛАТ - 10 Од/л; АсАТ - 12 Од/л;

Коагулограма: ПТІ - 76%; фібриноген - 4,32 г/л.

Загальний аналіз сечі: сеча солом'яно-жовтого кольору, прозора; реакція кисла; питома вага — 1014; еритроцити — не виявлені; лейкоцити — 2-3 в п/з; плоский епітелій — в помірній кількості.

ФЕГДС: Стравохід вільнопрохідний, складки еластичні, слизова блідо-рожева, без видимих змін. Z-лінія чітка, співпадає із стравохідним отвором діафрагми, нижній сфінктер стравоходу змикається нещільно. Над Z-лінією

спостерігаються декілька ерозій до 3 мм. Шлунок рівномірно і легко розправляється повітрям. У просвіті значна кількість їжі без домішок крові і “кавової гущі”. Цибулина ДПК незначно деформована, в цибулині 4 виразки до 12 мм, в місці переходу в зацибулинну область — виразка по передній стінці, розміром 10 мм з тромбованими судинами і згортком. Діатермокоагуляція. Постбульбарні відділи ДПК без особливостей. Уреазний тест: негативний.

УЗД ОЧП: Виражений метеоризм. Локація утруднена. Печінка: збільшена (176x64мм), ехогенність паренхіми підвищена, структура однорідна. V.portae – 13мм. Жовчний міхур: деформований із загинами в дні та нижній третині, розміром — 60x27 мм, стінка не потовщена, ущільнена, в просвіті — жовч однорідна, конкременти відсутні. Холедох - 5,2мм. Підшлункова залоза: (26*16*28мм), ехогенність паренхіми підвищена, контур зазубрений, в області хвоста розмитий, структура неоднорідна: в голівці підшлункової залози візуалізується утворення зниженої ехогенності розміром 15*12мм, з нечітким контуром та поодинокими пікселями ЦДК. Селезінка: не збільшена (86x42мм), структура однорідна. Права нирка: розміром - 103x45мм, паренхіма - 15 мм, однорідна, ЧМК ущільнений, мікроліти (+), конкрементів немає. Ліва нирка: розміром - 107x45мм, паренхіма - 13мм, однорідна, ЧМК ущільнений, мікроліти (+), конкрементів немає. В області наднирника - утворення зниженої ехогенності розміром 40x40мм.

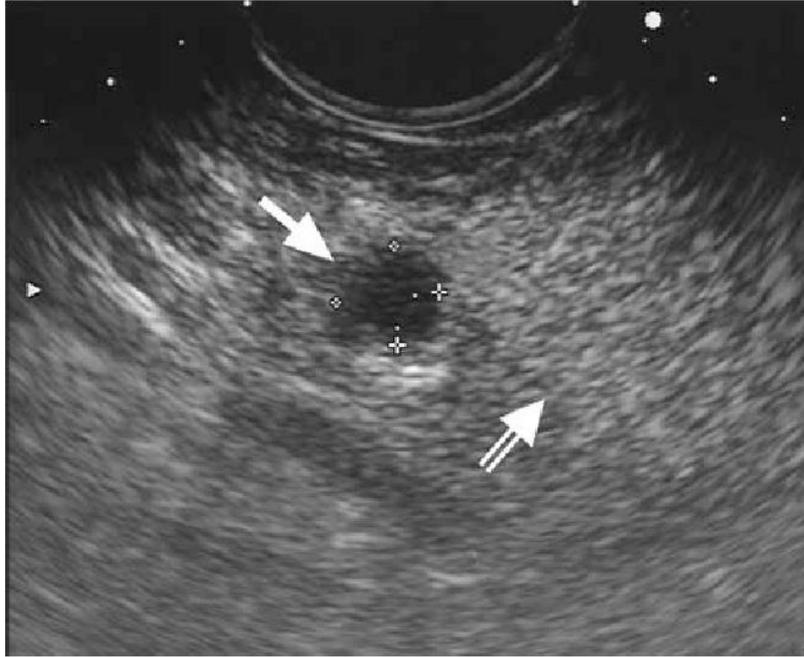


Рис. 1. Зміни підшлункової залози у хворого 44 років

ЕКГ: Ритм синусовий. ЧСС - 77/хв. Нормальне положення електричної осі серця: 66град. Дифузні зміни міокарда.

Колоноскопія: Дистальний кінець апарату введений в купол сліпої кишки. Візуалізується устя культі апендиксу (d - 4мм), без особливостей. В дистальному відділі висхідної кишки, в початковому відділі поперечної кишки візуалізуються 5 поліповидних утворень на широких ніжках з рожевою слизовою діаметром від 3 до 6 мм. Найбільше поліповидне утворення локалізовано у початковому відділі поперекової кишки. Також візуалізується поліповидне утворення на широкій ніжці з яскраво рожевою поверхнею, що легко травмується, місцями ерозованою із відкладенням фібрину в проксимальному відділі нисхідної кишки до 2 см у діаметрі; у середній третині нисхідної кишки діаметром до 2,3 см; у верхній третині сигмовидної кишки діаметром 2,5-2,7 мм; у середній третині сигмовидної кишки - два поліпи, поруч розташованих, на довгій ніжці діаметром 5-6 мм. Взята біопсія. При взятті біопсій слизова еластична. Ампула прямої кишки

звичайна, слизова її гладенька, блискуча, місцями каловий наліт. Видима слизова оболонка ободової кишки гладенька, блискуча, блідо-рожева. Судинний малюнок збережений. Гаустри, що відповідають відділам ободової кишки — збережені. Просвіт вільно розправляється повітрям. В просвіті - помірна кількість калової води. Тонус кишки нормальний. Патологогістологічне дослідження з поліпів товстої кишки: заключення — аденоматозні поліпи товстого кишківника.

Було проведено визначення рівня сироваткового гастрину, отримано результат: 1650 пг/л.

Згідно даних літератури [8-9] підвищення рівня гастрину може спостерігатись при таких захворюваннях, як перніціозна анемія, хронічний атрофічний гастрит, феохромоцитома, ниркова недостатність, після великої резекції тонкої кишки. При виразковій хворобі дванадцятипалої кишки може спостерігатися гіпергастринемія внаслідок гіперфункції та/або гіперплазії G-клітин антрального відділу шлунка. У цьому випадку при проведенні біопсії виявляють підвищення вмісту гастрину у слизовій оболонці антрального відділу.

Хворий проконсультований психіатром, дано заключення: органічний тривожний розлад на соматогенно-психогенному тлі. Рекомендовано в/м введення сибазону – 2,0 №4, еглоніл - 50мг 2 рази на добу.

В умовах стаціонару хворому було призначено наступну терапію: нексіум 40 мг 2 рази на добу за 20 хвилин до їжі, пангрол-20000 1 капсула 3 рази на добу під час їжі, еглоніл 50 мг 2 рази на добу терміном на 14 днів. На фоні проведеного лікування самопочуття хворого дещо поліпшилось, зокрема, менш вираженим став больовий синдром у верхній половині живота, але повного купування болю досягнуто не було, зменшилась печія, припинилась відрижка кислим, дещо нормалізувався стілець. Хворому в

подальшому рекомендовано проведення комп'ютерної томографії органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням для диференціації змін підшлункової залози.

Вищезазначені дані дають змогу зробити наступні висновки:

1. Для чіткої верифікації синдрому Золлінгера-Елісона існує необхідність дослідження рівня сироваткового гастрину у крові.
2. Нр-інфекція зазвичай при наявності синдрому Золлінгера-Елісона є відсутньою.
3. Застосування ІПП при даному синдромі як симптоматичної терапії, навіть, у більш високих дозах, у порівнянні з виразковою хворобою, призводить до незначного усунення больового та диспепсичного синдромів.
4. При синдромі Золлінгера-Елісона доцільно призначати для пришвидшення рубцювання виразкових дефектів седативні препарати.
5. При неефективності консервативного лікування у хворих з даною патологією методом вибору є хірургічне видалення солітарної пухлини.

Література

1. Atema J.J., Amri R., Busch O.R., et al. Surgical treatment of gastrinomas: a single-centre experience. *HPB (Oxford)* 2012; 14(12): 833-838.
2. Berna M.J., Hoffmann K.M., Serrano J., Gibril F., Jensen R.T. 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(6):295-330. doi: 10.1097/01.md.0000236956.74128.76.
3. Ito T., Igarashi H., Uehara H., Jensen R.T. Pharmacotherapy of Zollinger-ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacotherapy*. - 2013; 14 (3):307-321.

4. Hoffmann K.M., Gibril F., Entsuah L.K., Serrano J., Jensen R.T. Patients with multiple endocrine neoplasia type 1 with gastrinomas have an increased risk of severe esophageal disease including stricture and the premalignant condition, Barrett's esophagus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(1):204-212. doi: 10.1210/jc.2005-1349.
5. Metz D.C., Comer G.M., Soffer E., Forsmark C.E., Cryer B., Chey W., Risegna J.R. Three-year oral pantoprazole administration is effective for patients with Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory conditions. *Aliment Pharmacol Ther.* - 2006; 23(3):437-444. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02762.x.
6. Nieto J.M., Pisegna J.R. The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* - 2006; 7(2): 169-175.
7. Sinagra E., Perricone G., Linea C., Montalbano L., Plano S., Simonetti R.G., Orlando A. et. al. An unusual presentation of Zollinger-ellison syndrome. *Case Rep Gastroenterol.* - 2013; 7(1):1-6. doi: 10.1159/000342355.
8. Гастроэнтерология: Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М. : ГЭОТАР - Медиа; 2008. - С. 706.
9. Эндокринология: Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М. : ГЭОТАР - Медиа; 2011. - С. 752.
10. Калинин А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. *Клин. Перспективы гастроэнтерол. гепатол.* 2010; 4:3-11.
11. Карнаухов Н.С. Оценка степени злокачественности нейроэндокринных опухолей желудка / *Евразийский онкологический журнал.* – 2014. – №3(3). – С. 1000.

12. 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.
13. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. / Болезни поджелудочной железы: В 2т. М.: Медицина, изд-во «Шико»; 2008. – 976 с.