

Охлобыстин А.В.

Синдром **Золлингера - Эллисона** (СЗЭ) - клиническое проявление гипергастринемии, вызванной гастрин-продуцирующей опухолью поджелудочной железы или двенадцатиперстной кишки. Это заболевание необходимо исключать у больных с труднорубцующимися, часто рецидивирующими язвами, особенно после хирургического **лечения** язвенной болезни у пациентов с эзофагитом, диареей, похуданием. СЗЭ может быть компонентом множественного эндокринного аденоматоза 1 типа. Полное удаление гастриномы невозможно у 70 - 70% больных, что требует проведения им массивной непрерывной антисекреторной терапии под контролем эндоскопии и уровня желудочной секреции.

The Zollinger-Ellison syndrome (ZES) is a clinical manifestation of hypergastrinemia caused by a gastrin-producing tumor of the pancreas or duodenum. This disease should be excluded in patients with uncurable, frequently recurrent ulcers particularly after surgery for ulcer diseases in patients with esophagitis, diarrhea, weight loss. ZES may be a component of multiple endocrine adenomatosis type I. Gastrinoma cannot be completely removed in 70-70% of patients as major continuous antisecretory therapy should be performed by monitoring under guidance of endoscopy and by controlling the level of gastric secretion.

А.В. Охлобыстин, кафедра пропедевтики внутренних болезней 1 леч. факультета ММА им. И.М. Сеченова (зав. - акад. РАМН проф. В.Т. Ивашкин)

A.V. Okhlobystin, Department of Internal Propedeutics, (Head - Prof. V.I. Ivashkin, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences), First Therapeutical Faculty, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

В 1955 г. R.M. Zollinger и E.H. Ellison описали **синдром**, который проявляется выраженной гипергастринемией, желудочной гиперсекрецией и пептическими язвами верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Гипергастринемия при этом заболевании связана с наличием гормонально-активной опухоли - гастриномы.

Согласно статистическим данным, распространенность **синдрома Золлингера - Эллисона** (СЗЭ) составляет от 0,1 до 4 на 1 млн населения, однако реальная частота встречаемости заболевания намного больше, что связано со значительной сложностью **диагностики**. Известно, что правильный диагноз устанавливается больным в среднем через 5 - 7 лет от момента возникновения первых симптомов. Больные СЗЭ составляют до 1 % всех больных с язвами двенадцатиперстной кишки [1, 2].

Патогенез

В норме регуляция секреции гастрина осуществляется за счет механизма отрицательной обратной связи: выделение соляной кислоты ингибирует работу G-клеток антрального отдела желудка, которые секретируют гастрин. Однако соляная кислота не влияет на продукцию гастрина опухолью, что приводит к неконтролируемой гипергастринемии.

Возникновение язв желудочно-кишечного тракта при СЗЭ не связано с инфекцией *Helicobacter pylori*. Частота встречаемости этой инфекции у больных с гастриномами составляет 23% (10% с активной инфекцией), что значительно ниже по сравнению с общей популяцией и больными язвенной болезнью [3].

Гастриномы относятся к аденомам APUD-клеток (клетки Кульчицкого). Обычно опухоли образуют и выделяют не только гастрин, но и другие гормоны: панкреатический полипептид, соматостатин, адренокортикотропный гормон,

глюкагон, инсулин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), но чаще всего действие этих веществ клинически не проявляется. Опухоли могут быть единичными или, чаще множественными, составляя в размере от 2 до 20 мм. У подавляющего большинства больных (около 80%) опухоли располагаются в так называемом "треугольнике гастрином", который образуют поджелудочная железа (тело и хвост), двенадцатиперстная кишка и место соединения пузырного и общего печеночного протока [4, 5]. Традиционно СЗЭ описывают как эндокринную опухоль поджелудочной железы, однако около трети гастрином располагается в стенке двенадцатиперстной кишки или перипанкреатических лимфатических узлах. Кроме этого, опухоли могут локализоваться в воротах селезенки и стенке желудка [2].

Таблица 1. Провокационные тесты для выявления СЗЭ [2, 10, 21]

Заболевание	Уровень гастрина в сыворотке при провокационных тестах		
	секретин	кальций	станд. завтрак
СЗЭ (гастронома)	> 200 пг/мл)	(> 395 пг/мл)	= или (до 50%)
Язва Двенадцатиперстной кишки	≈		
Гиперплазия G- клеток	↓	≈	

Примечание: ↓ - **СНИЖЕНИЕ**; ≈ - без изменений, незначительное повышение или снижение;- небольшое повышение; - умеренное повышение; - резкое повышение.

Гастрономы в 2/3 случаев могут быть злокачественными, однако их гистологическая гетерогенность часто затрудняет дифференцировку между злокачественной и доброкачественной опухолью [5]. При световой микроскопии опухоли могут быть сходны с карциноидом, особенно если они развиваются из тонкой кишки или желудка. Злокачественные гастриномы растут обычно медленно. Метастазирование происходит в регионарные лимфатические узлы, печень, а также в брюшину, селезенку, кости, кожу, средостение.

Схема 1. Диагностика множественного эндокринного аденоматоза 1-го типа [2].

- Опухоли или гиперплазия, обычно множественные, различных эндокринных органов:
 - Паращитовидные железы (гиперплазия) - 87 - 97% случаев: гиперкальциемия, нефролитиаз.
 - Поджелудочная железа - 80%, обычно функционально активные островково-клеточные опухоли (гастронома - 54%, инсулинома - 21%, глюкагонома - 3%, ВИПома - 1%).
 - Гипофиз - 65%, обычно нефункционирующие опухоли: гиперсекреция пролактина, сдавление зрительных нервов, акромегалия (гиперсекреция гормона роста) - 1%, **синдром Кушинга** (гиперсекреция АКТГ) - 1%.
 - Кора надпочечников - 38%, обычно нефункционирующие опухоли.
 - Щитовидная железа - 19%, обычно нефункционирующие опухоли.
- Наследуется по аутосомно-доминантному типу (дефект 11-й хромосомы), высокая пенетрантность.

Семейный анамнез отягощен в 50 - 75% случаев.
3. Возраст более 20 лет, обычно - 40 - 50 лет.

Примерно 80% больных СЗЭ имеет изолированные (спорадические) гастриномы. У 20% пациентов гастриномы являются компонентом множественного эндокринного аденоматоза 1 типа (синдром Вермера, MEN-1) [5]. У большинства таких больных кроме гастриномы наблюдается гиперплазия паращитовидных желез и повышение уровня кальция сыворотки. Кроме этого множественный эндокринный аденоматоз может проявляться опухолями или гиперплазией островковых клеток поджелудочной железы (аденома b-клеток, глюкагонома, ВИПома), коры надпочечников, гипофиза и щитовидной железы (схема 1). В 47% случаев опухоли злокачественны, чаще всего дают метастазы в печень.

Клиническая картина

Наиболее важным признаком гастриномы, который наблюдается у 90 - 95% больных, является появление язв желудочно-кишечного тракта. Примерно у 75% пациентов язвы возникают в проксимальной части двенадцатиперстной кишки и желудке. Язвы могут локализоваться в дистальных отделах двенадцатиперстной кишки, тощей кишке (до 25% случаев). Обычно язвы единичны, но могут быть множественными, особенно при постбульбарной локализации. Клинические симптомы язв, возникающих при гастриноме напоминают проявления обычной язвенной болезни, однако для СЗЭ характерны упорные боли в животе, плохо поддающиеся обычной противоязвенной терапии. Язвы часто рецидивируют, развиваются осложнения: кровотечение, перфорация, стенозирование. Осложнения язв протекают тяжело и являются основной причиной смерти больных. Примерно у половины пациентов возникает эзофагит [1, 2, 4].

Схема 2. Ситуации, в которых следует исключать наличие СЗЭ [2].

Язвы двенадцатиперстной кишки: множественные, труднорубцующиеся, с частыми рецидивами, осложненные, Н.руlogi-негативные. Кроме этого:

- дуоденальные язвы в сочетании с диареей, стеатореей;
- дуоденальные язвы в сочетании с эзофагитом, особенно - тяжелого течения;
- дуоденальные язвы, сопровождающиеся рвотой и похуданием;
- дуоденальные язвы в сочетании с повышенным уровнем кальция сыворотки крови, камнями в почках;
- дуоденальные язвы при наличии объемного образования печени.

Язвы после хирургического лечения язвенной болезни: раннее возникновение рецидива, развитие осложнений (необходимо исключить лекарственные язвы).

Характерным признаком этого заболевания является диарея, которая встречается у 30 - 65% больных. При этом у 25 - 40% пациентов поносы являются первым симптомом, а у 7 - 18% - единственным. Выраженная гиперсекреция соляной кислоты приводит к повреждению слизистой оболочки тощей кишки, что вызывает усиление моторики тонкой кишки, повышение секреции ионов калия и замедление всасывания натрия и воды. При низком значении pH происходит инактивация ферментов поджелудочной железы (в частности, липазы) и преципитация желчных солей с нарушением формирования мицелл. В результате снижается всасывание жиров и моноглицеридов, возникает стеаторея, похудание.

Схема 3. Тактика ведения больных с СЗЭ [2]

• Локализация опухоли установлена: оперативное **лечение** (во время операции и в послеоперационный период **проводят внутривенное введение H₂-блокаторов**); **повторное обследование на наличие гастриномы**

(желудочная секреция, гастрин сыворотки) проводят через 1, 6 и 12 мес после операции, затем каждые 1 - 2 года в течение 3 - 5 лет.

• Локализация опухоли не установлена: проведение поддерживающей терапии ингибиторами протонной помпы; **повторное обследование (ЭГДС, желудочная секреция, гастрин**

сыворотки) проводится каждые 6 - 12 мес.

- Множественный эндокринный аденоматоз 1 типа: проведение поддерживающей терапии ингибиторами протонной помпы; повторное обследование (ЭГДС, желудочная секреция, эндокринологическое обследование, включая исследование гормонов) проводится каждые 6 - 12 мес.
- Гастронома с метастазами: проведение поддерживающей терапии ингибиторами протонной помпы; наблюдение онколога. **Лечение** обычно малоэффективно.

Метастазы в регионарные лимфатические узлы развиваются у 1/3 больных СЗЭ. У 10 - 20% больных уже при первичном обращении обнаруживают метастазы гастриномы в печень, в дальнейшем происходит метастазирование в кости. Наличие метастазов в печень обычно определяет плохой прогноз для больного, однако еще Эллисон описал нескольких больных с метастазами в печень, которые прожили 15 - 20 лет после проведения тотальной гастрэктомии. У больных после успешной резекции опухоли или в случае, если опухоль во время операции найдена не была, 10-летняя выживаемость составляет 60 - 100%. При нерезектабельной опухоли 5-летняя выживаемость составляет 40%. Выживаемость больных с множественным эндокринным аденоматозом 1 типа обычно выше, чем у больных с изолированным СЗЭ. Это связывают с более яркой клинической симптоматикой, что приводит к более ранней постановке диагноза и началу антисекреторной терапии [5].

Диагностика

СЗЭ следует подозревать у всех больных тяжелым эзофагитом (3 - 4 степень тяжести по Савари - Миллеру), особенно у тех, кто страдает труднорубцующимися язвами двенадцатиперстной кишки или с диареей неясного происхождения (схема 2). Маловероятно наличие СЗЭ при язвах желудка: такие язвы наблюдаются менее чем у 5% больных с гастриномами.

Большое значение для **диагностики** имеет аспирационное исследование желудочной секреции: у больных СЗЭ базальная продукция соляной кислоты за 1 ч (BAO) составляет 15 мэкв/ч и более. Иногда BAO превышает 100 мэкв/ч. После перенесенной операции по поводу язвы желудка или двенадцатиперстной кишки диагностическим является уровень BAO > 5 мэкв/ч. Значение BAO более 15 мэкв/ч встречается лишь у 10% пациентов, страдающих язвенной болезнью, в то время как при СЗЭ - у 70% больных. Другим характерным признаком является то, что при СЗЭ базальная продукция соляной кислоты составляет 60% и более от максимальной (MAO). Следует однако помнить, что как высокое кислотообразование, так и небольшой разрыв между базальной и максимальной продукцией соляной кислоты могут наблюдаться у больных язвенной болезнью и здоровых лиц.

При СЗЭ повышен уровень гастрина сыворотки крови: у 70% больных он превышает 100 пг/мл при определении натоцак радиоизотопным методом и может достигать 450'000 пг/мл. Тем не менее, повышение уровня сывороточного гастрина может наблюдаться при таких заболеваниях, как пернициозная анемия, хронический атрофический гастрит, феохромоцетомы, почечная недостаточность, после обширной резекции тонкой кишки. Иногда (менее чем в 1% случаев) при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки может наблюдаться гипергастринемия вследствие гиперфункции и/или гиперплазии G-клеток антрального отдела желудка. В этом случае, при проведении биопсии обнаруживают повышение содержания гастрина в слизистой оболочке антрального отдела. Диагностическим значимым для СЗЭ считается уровень гастрина более 250 пг/мл, безусловным - более 1000 г/мл.

В тех случаях, когда наблюдается высокая желудочная секреция, но уровень гастрина сыворотки находится в пределах от 100 до 1000 пг/мл, диагноз гастриномы должен быть подтвержден с помощью провокационных тестов. Тесты проводят с секретинном, кальцием или стандартным завтраком. При проведении пробы с секретинном внутривенно струйно вводят Каби-секретин в дозе 2 ед/кг/ч; уровень гастрина измеряют дважды до инъекции и после нее каждые 5 мин в течение 30 мин (другой вариант: на 2, 5, 10, 15 и 20-й минуте после инъекции). Пробу с кальцием проводят следующим образом 10% раствор глюконата кальция вводят внутривенно в течение 3 ч в дозе 5 мг Са/кг/ч; гастрин определяют до введения кальция и через каждые 30

мин в течение 4 ч. Проба с кальцием более опасна для больного по сравнению с пробой с введением секретина, поэтому ее не рекомендуют проводить в качестве первичного теста. При проведении пробы со стандартным завтраком активность гастрина определяют натощак и каждые 15 мин в течение 1,5 ч после еды.

Для СЗЭ характерно резкое повышение содержания гастрина после введения раствора кальция, парадоксальное повышение после инъекции секретина, а после пробного завтрака не происходит повышения гастрина более чем на 50% (табл. 1). Наибольшее диагностическое значение имеет проба с секретинном. Она положительна у 87% больных СЗЭ. Показанием для проведения пробы с кальцием является отрицательный результат секретинной пробы (13% больных СЗЭ). К сожалению, проба с кальцием позволяет дополнительно выявить лишь 4% больных с гастриномами. Таким образом, у 9% пациентов с СЗЭ оказываются отрицательными обе провокационные пробы.

Для выбора правильной лечебной тактики принципиально важно определить, является ли гастринома изолированной или она существует в рамках множественного эндокринного аденоматоза 1 типа (см. схему 1). В последнем случае у большинства больных отягощен семейный анамнез, сначала возникает гиперпаратиреозидизм, а лишь затем - гастринома. Однако описаны пациенты, у которых признаки гиперпаратиреозидизма возникали через годы после появления развернутой клинической картины СЗЭ. Установлению диагноза поможет исследование спектра гормонов, рентгенография турецкого седла, компьютерная томография гипофиза.

Не менее сложной задачей, чем лабораторный диагноз гастриномы, является установление ее локализации. Это связано с небольшими размерами гастрином. Опухоль размером менее 1 мм может быть злокачественной и давать метастазы в регионарные лимфатические узлы, печень [6]. Обычно бывает сложно обнаружить опухоль размерами менее 1 см. Алгоритм обследования больного для выявления локализации гастриномы включает в себя:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- компьютерную томографию брюшной полости;
- ангиографию печени/поджелудочной железы.

Помимо этого, проведение эндоскопического **ультразвукового исследования, трансиллюминации во время диагностической лапаротомии и интраоперационного ультразвука** позволяет обнаружить 80% опухолей размером от 1 см и более, располагающихся в треугольнике гастрином. Сканирование скелета дает возможность выявить метастазы в кости.

Лечение больных с СЗЭ

При изолированных гастриномах установленной локализации проводят резекцию опухоли. Это оказывается возможным у 20% больных с изолированными гастриномами. Основными показаниями для хирургического **лечения** являются: установленная локализация опухоли, отсутствие множественного эндокринного аденоматоза 1 типа, метастазов. Однако, даже у таких больных после резекции опухоли ремиссия в течение 5 лет наблюдается менее чем в 30% случаев [7, 8]. Поэтому для большинства больных СЗЭ необходимо проведение симптоматического лечения: купирование симптомов заболевания и достижение рубцевания язв двенадцатиперстной и тощей кишки с помощью антисекреторной терапии.

У больных после проведения частичной резекции желудка или ваготомии наблюдают более тяжелое течение СЗЭ. По выражению **Золлингера**, худшая операция при СЗЭ - частичная резекция желудка. После таких операций необходимо проведение еще более активной антисекреторной терапии.

Мощная непрерывная антисекреторная терапия под постоянным контролем с помощью эндоскопии и исследования желудочной секреции является основным компонентом консервативного лечения больных СЗЭ. Для этого используют две группы препаратов: блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и ингибиторы протонной помпы. До появления этих средств единственной возможностью подавления желудочной секреции было проведение тотальной гастрэктомии [4, 9].

Блокаторы H_2 -рецепторов следует назначать в дозе в 2 - 5 раз более высокой, чем при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [1, 10]. В частности, ранитидин применяют в дозе 1,5 - 9 г/сут. Препараты необходимо принимать

более часто: каждые 4 - 6 ч [13]. Согласно рекомендациям Национального института здоровья (США) задачей терапии H_2 -блокаторами является снижение ВАО до уровня менее 10 мэкв/ч. К сожалению, с помощью H_2 -блокаторов, даже в высокой дозе бывает сложно достичь этого показателя (который может быть недостаточен для рубцевания язв и стихания эзофагита). Кроме того, в большинстве случаев необходимо ежегодное увеличение дозы [11, 12]. Поэтому в настоящее время блокаторы H_2 -рецепторов применяют лишь для внутривенного введения во время хирургических вмешательств, в послеоперационном периоде и при невозможности приема пероральных препаратов [2].

Ингибиторы протонной помпы (омепразол и лансопразол), которые блокируют конечный этап секреции соляной кислоты, оказывают более мощное и продолжительное антисекреторное действие по сравнению с H_2 -блокаторами. С помощью этих препаратов можно легко снизить ВАО до уровня 10 мэкв/ч, а обычно удается достичь уровня не более 2 мэкв/ч. Применение ингибиторов протонной помпы не требует повышения суточной дозы с течением времени, более того нередко доза может быть несколько снижена [13].

Омепразол и лансопразол обладают примерно одинаковой эффективностью [14]. Лансопразол, однако, имеет большее число участков связывания в париетальной клетке, что объясняет его несколько более высокую активность в экспериментальных условиях [15, 16]. Клинические исследования с помощью 24-часовой рН-метрии показали, что омепразол (в дозе 20 - 160 мг/сут) и лансопразол (в дозе 30 - 165 мг/сут) у больных СЗЭ имеют сходный профиль рН и средний уровень рН в течение суток (соответственно 1,8 - 6,4 ед. и 2,1 - 6,4 ед.) [17, 18]. Несмотря на имеющиеся публикации о том, что суточную дозу ингибиторов протонной помпы можно назначать в один прием, разделение ее на два приема повышает эффективность терапии [2].

Больные СЗЭ требуют тщательного подбора и контроля терапии. Задачей терапии у неоперированных пациентов с неосложненным СЗЭ является снижение ВАО ниже 5 мэкв/ч. Больным с эзофагитом или после хирургического вмешательства на желудке (за исключением тотальной гастрэктомии) необходимо более выраженное подавление желудочного кислотообразования (до ВАО менее 1 мэкв/ч) [2, 4, 19, 12, 18]. Начальная доза составляет 60 мг/сут омепразола или лансопразола [19]. Затем проводят "титрование" препаратом: суточную дозу каждые 1 - 2 нед повышают на 20 - 30 мг под контролем исследования желудочной секреции вплоть до достижения требуемого уровня ВАО. Исследование желудочной секреции проводят примерно за 1 ч до приема очередной дозы препарата. Для оценки адекватной частоты приема желательное выполнение 24-часовой рН-метрии [21]. В дальнейшем контрольное обследование, включая ЭГДС и желудочное зондирование, проводят через 3 мес. Отсутствие рецидива язв в течение этого срока может свидетельствовать о потенциально резектабельной опухоли. Динамическое наблюдение больных (клиническое исследование, эндоскопическая гатсродуоденоскопия, желудочное зондирование) проводят 2 - 4 раза в течение первого года, далее - 2 раза в год. В случае, если ВАО равна нулю и МАО ниже 5 мэкв/ч, возможно осторожное снижение дозы, однако если МАО равна или более 5 мэкв/ч, дозу препарата необходимо оставить прежней [2].

Невозможность соблюдения назначенной схемы терапии или регулярного контрольного обследования является показанием для тотальной гастрэктомии. Больные СЗЭ обычно хорошо переносят такую операцию, однако в дальнейшем им необходимо внутримышечное введение витамина В12, железа, кальция [21].

Даже при тщательном клиническом наблюдении течение СЗЭ непредсказуемо и с трудом поддается контролю с помощью антисекреторных препаратов. Известны случаи перфорации язв и кровотечений после проведения тотальной гастрэктомии, у больных с продукцией кислоты менее 1 мэкв/ч [2]. Такие ситуации

может предотвратить систематическое проведение эндоскопии.

При гастриноме с метастазами кроме проведения антисекреторной терапии или тотальной гастрэктомии назначение стрептозоцина и 5-фторурацила позволяет сократить размеры опухоли, снизить уровень сывороточного гастрина [21].

Наличие множественного эндокринного аденоматоза 1 типа требует в первую очередь удаления паращитовидных желез. У части больных после этой операции происходит нормализация уровня гастрина и желудочной секреции [2, 10, 21].

Таким образом, у большинства больных СЗЭ хирургическое лечение не может быть выполнено. Этим пациентам необходимо проведение постоянной терапии ингибиторами протонной помпы под контролем эндоскопии и исследования желудочной секреции.

Литература:

1. Руководство по гастроэнтерологии: в трех томах / Под общей редакцией Ф.И. Комарова и А.Л. Гребенева. Т.1 Болезни пищевода и желудка / Ф.И. Комаров, А.Л. Гребенев, А.А. Шептулин и др. - М.: Медицина, 1995. - С. 672: ил.
2. Hirschowitz B.I. Zollinger-Ellison syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Amer. J. Gastroent.* 1997; 92(3):44-8.
3. Weber H.C., Venzon D.J., Jensen R.T., Metz DC. Studies on the interrelation between Zollinger - Ellison syndrome, *Helicobacter pylori*, and proton pump inhibitor therapy. *Gastroent.* 1997; 112(1):84-91.
4. Hirschowitz B.I. Pathobiology and management of hypergastrinemia and the Zollinger-Ellison syndrome. *Yale J Biol Med* 1992; 65:659-76.
5. Jensen R.T., Gardner J.D. Zollinger-Ellison syndrome: Clinical presentation, pathology, diagnosis and treatment. In: Zakim D, Dannenberg AJ, eds. *Peptic ulcer disease and other acid-related disorders*. New York: Academic Research Assoc Inc 1991:117-212.
6. Schroder W., Holscher A.H., Beckurts T., et al. Duodenal microgastrinomas associated with Zollinger - Ellison syndrome. *Hepato-Gastroent.* 1996; 43(12):1465-9.
7. Mignon M., Ruszniewski R., Haffar S., et al. Current approach to the management of tumoral process in patients with gastrinoma. *World J Surg* 1986; 10:703-10.
8. Norton J.A., Doppman J.L., Jensen R.T. Curative resection in patients with Zollinger - Ellison syndrome: Results of a 10 year prospective study. *Am Surg* 1992; 215:8-18.
9. Farley D.R., van Heerden J., Grant C.S., et al. The Zollinger - Ellison syndrome: A collective surgical experience. *Ann Surg* 1991; 215:561-9.
10. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 7: пер. с англ. / Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др. - М.: Медицина, 1996. - С. 720: ил.
11. Jensen R.T., Maton P.N. Zollinger-Ellison syndrome. In: Gustavsson S., Kumar D., Graham D.Y., eds. *The stomach*. London: Churchill Living stone, 1991:341-74.
12. Metz D.C., Pisegna J.R., Ringham G.L., et al. Prospective study of the efficacy and safety of lansoprazole in Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38:245-56.
13. Metz D.C., Pisegna J.R., Fishbeyn V.A., et al. Currently used doses of omeprazole in the management of gastric acid hypersecretion in Zollinger - Ellison syndrome are too high. *Gastroenterology* 1992; 103:1498-1508.
14. Jensen R.T., Metz D.C., Koviack P.D., et al. Prospective study of the long-term efficacy and safety of lansoprazole in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7:41-50.
15. Nagaya H., Satoh H., Maki Y. Possible mechanism for the inhibition of acid formation by the proton pump inhibitor AG 1749 in isolated canine parietal cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252:1289-95.
16. Tolman K.G., Sanders S.W., Buchi K.N. Gastric pH levels after 15 mg and 30 mg of lansoprazole and 20 mg omeprazole. *Gastroenterology* 1994; 106:A172.
17. Ramdani A., Paul G., Ruszniewski Ph., et al. Comparative efficiency of lansoprazole and omeprazole on 24-hour intragastric pH measurement in 9 cases of Zollinger - Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1992; 102:A151.
18. Maton P.N., Frucht H., Vinayek R., et al. Medical management of patients with Zollinger-Ellison

syndrome who have had previous gastric surgery: A prospective study. *Gastroenterology* 1988; 94:294-9.

19. Hirschowitz B.I. Clinical course of nonsurgically treated Zollinger-Ellison syndrome. In: Mignon M, Jensen RT, eds. *Endocrine tumors of the pancreas*, vol. 23. Basel, Switzerland: S. Karger AG, 1995:360-71. *Frontiers in Gastrointestinal Research series*.

20. Miller L.S., Vinayek R., Frucht H., et al. Reflux esophagitis in patients with Zollinger - Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98:341-6.

21. Berkow R. ed.-in-chief, Fletcher A.J.: *The Merck manual of diagnosis and therapy*. Merck research laboratories. 16th ed. Rahway, NJ, 1992.