УДК 616-006.04-076-097.3-079.4
DOI: http://doi.org/10.30978/CEES-2021-2-60

Про історію і деякі характеристики нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту. Огляд літератури. Частина 1

С. Й. Рибаков

Згідно з уявленнями більшості фахівців до складу ендокринної системи входять щитоподібна залоза, прищитоподібні, надниркові, статеві залози і підшлункова залоза. Щодо останньої це не зовсім правильно, оскільки вона є комбінованою залозою, яка поєднує ендокринні та екзокринні функції. Зазначені залози є компактним скупченням відповідних однотипних ендокринних секреторних клітин. Вони мають певну будову, капсулу, іннервацію, кровопостачання, лімфатичний апарат. Клітини цих залоз продукують численні хімічні, біологічно активні сполуки — гормони, які здійснюють регуляцію діяльності практично всіх органів і систем людського організму. Вироблені в них гормони надходять у кровотік та потрапляють до відповідних органів і тканин, де реалізуються їх специфічні регуляторні функції.

Знання про цю «класичну» ендокринну систему накопичувалися протягом декількох століть. Особливо інтенсивно це відбувалося, починаючи з другої половини XIX ст., коли було з'ясовано основні функції ендокринних залоз. На початку XX ст. було отримано, а пізніше — синтезовано відповідні гормони. Протягом наступних десятиліть з'ясувалося, що гормони виробляються не лише в основних ендокринних залозах, а й в специфічних клітинах багатьох інших органів і тканин, причому їх кількість значна, а ефекти — різноманітні. Встановлено, що сполуки з гормональною активністю продукуються як у клітинах головного мозку, легень, органах видільної системи та шлунково-кишкового тракту, так і в деяких видах пухлин, які походять з цих органів. Деякі відомості про такі пухлини та вироблені ними гормони (їх походження, фізіологічні та патологічні ефекти дії на організм, основні клінічні синдроми, спричинені ними) наведено в цьому огляді.

Дані численних досліджень стали підґрунтям для створення уявлень про дифузну ендокринну систему, тобто про існування, крім основних ендокринних залоз, клітинних скупчень і окремих клітин, які продукують різні гормони і біологічно активні речовини. Встановлено, що в органах шлунково-кишкового тракту, починаючи від стравоходу і до термінальних відділів товстого кишечника, є декілька типів ендокринних клітин, які володіють зазначеними функціями. Найбільша кількість їх міститься в підшлунковій залозі, антральному відділі шлунка, дванадцятипалої кишки, початковій частині тонкого кишечника, печінці. Надлишкова секреторна діяльність цих клітин може стати причиною розвитку патологічних клінічних синдромів, котрі характеризуються ефектом дії відповідних гормонів. Морфологічним субстратом цих синдромів можуть бути пухлини або дифузна гіперплазія відповідних клітин. При такому підході підшлункову залозу можна віднести до складової частини дифузної ендокринної системи, оскільки специфічні ендо-

©Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія
©Рибаков Станіслав Йосипович, д. мед. н., проф. Вашингтон, США. E-mail: dr.rybakov@comcast.net

кринні функції в ній виконують численні скупчення клітин (острівці Лангерганса) або окремі клітини.

Першою вказівкою на існування дифузної ендокринної системи слід вважати дипломну роботу 22-річного студента Берлінського університету, учня R. Virchov Paul Langerhans на тему «До вивчення мікроскопічної анатомії підшлункової залози», захищену в 1869 р. P. Langerhans описав мікростуктуру підшлункової залози. Серед клітин, які продукують панкреатичний сік (травні ферменти), було виявлено «...маленькі клітини з майже однорідним вмістом, прозорою цитоплазмою, багатокутної форми, з округлими ядрами, без нуклеол і з переважним парним або груповим розміщенням». Призначення цих клітин для нього було невідомим. Згодом скупчення цих клітин отримали назву «острівці Лангерганса» і в них було виявлено декілька типів секреторних клітин, які виробляють певні гормони.

У 1870 р. німецький вчений R. Heideheim із Бреслау виявив хромафінні клітини в слизовій оболонці шлунка [1], а в 1897 р. російський дослідник Н. К. Кульчицький описав подібні хромафінні аргентофільні клітини з базально розташованими гранулами в криптах слизової оболонки кишечника [2]. Вони отримали назву «клітини Кульчицького». Їх секреторна діяльність згодом стала підґрунтям для зародження уявлень про дифузну ендокринну систему [3]. Відкриття англійцями W. Bayliss і E. Starling [4] у 1902 р. секретину та J. Edkins [5] у 1905 р. — гастрину стало підтвердженням того, що кишечник є ендокринним органом. Пізніше в епітелії багатьох органів було виявлено особливі «світлі клітини», в кишечнику — це клітини Кульчицького, які виділяють різноманітні гормони і біологічно активні речовини в кров або навколишні тканини. Серед них — хромафінні клітини шлунково-кишкового тракту, надниркових залоз, острівців підшлункової залози, аденогіпофіза, легень, які мають низку подібних цитохімічних та ультраструктурних ознак. Пухлини, котрі походять із цих клітин, вперше описав у 1888 р. німецький дослідник O. Lubarsch [6], у 1890 р. — англійський учений W. Ransom [7]. У 1907 р. S. Oberndorfer [8] з Мюнхена зазначив «... доброякісний перебіг цих пухлин (з ентерохромафінних клітин), які відповідають карциномі», і запропонував назвати їх «карциноїди».

Упродовж наступних десятиліть отримано численні гормони і біологічно активні речовини (гастрин, інсулін, глюкагон, соматостатин, 5-гідрокситриптамін (5-HT) тощо [5, 9—11]), які продукуються зазначеними клітинами, розташованими майже по всьому організму. З'ясувалося, що пухлини з цих клітин мають надлишкову нерегульовану гормональну секрецію, яка призводить до розвитку певних клінічних синдромів. Установлені пухлини з клінікою гіперінсулінізму (гіпоглікемічний синдром) — інсулінома, з клінікою гіперсекреції гастрину — синдром Золлінгера–Еллісона (гастринома), з клінікою вазоінтестинального пептиду — віпома тощо. Виявлено, що гіперплазія певних типів клітин також може спричинити відповідні клінічні синдроми. Значній частині таких пухлин не притаманна гормональна активність, тобто вони не функціонують. Ці новоутворення траплялися як у доброякісному варіанті, так і в злоякісному та проміжних формах.

Ці дані стали підґрунтям для створення концепції дифузної ендокринної системи [3, 12], а клітини, які входять до її складу, отримали назву «нейроендокринні клітини». У подальшому ці уявлення трансформувалися у відому APUD-систему, принципи якої були викладені A. Pearse [13, 14]. Пухлини, котрі походять з клітин дифузної ендокринної системи (APUD-системи), назвали апудомами. Основна теза зазначеної теорії — клітини дифузної ендокринної системи гістологічно схожі, що зумовлює їх функціональні властивості — здатність до синтезу пептидних гормонів і біогенних амінів. Синтез цих біологічно активних речовин пов'язаний з цитохімічною властивістю — сприйняттям попередника аміну і його декарбоксилюванням (Amine Precursors Uptake Decarboxylation — APUD). На думку A. Pearse, клітини системи походили з ембріонального нервового гребінця. В подальшому було встановлено, що вони походять з поліпотентних стовбурових клітин ендодермального походження, розташованих у підшлунковій залозі та вздовж усього шлунково-кишкового тракту [15, 16]. Нині виявлено близько 14 типів нейроендокринних клітин у шлунку, кишечнику і підшлунковій залозі, які продукують 33 види гормонів і біогенних амінів. Ці сполуки володіють ендокринними, паракринними, аутокринними та нейронними функціями і регулюють різні процеси в організмі. Надлишкова нерегульована продукція цих гормонів призводить до розвитку певних клінічних синдромів [16—19].

Значне різноманіття властивостей секреторних клітин APUD-системи та широкий спектр продукованих ними гормонів і амінів, який спостерігається в утворених пухлинах, зумовили потребу в класифікації з урахуванням локалізації, морфологічних та

гормональних характеристик пухлин, ступеня злоякісності, поширення.

Згідно із загальним підходом нейроендокринні пухлини як шлунково-кишкового тракту, так і іншої локалізації, поділяють на пухлини, які функціонують та не функціонують. Перші характеризуються надмірною гормональною секрецією з розвитком певних клінічних синдромів відповідно до виду продукованих гормонів. Пухлини, які не функціонують, зазвичай не супроводжуються певною гормональною симптоматикою, а, досягнувши певного розміру, можуть спричинити клінічні ознаки мас-ефекту (біль, порушення пасажу кишечника, жовчі тощо) або загальні симптоми злоякісних новоутворень (слабкість, схуднення, анемія тощо). Багато пухлин, які не функціонують, також можуть секретувати гормони і пептиди, але в недостатній для появи відповідної симптоматики кількості.

Протягом останніх десятиліть Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) опубліковано декілька варіантів класифікації цього виду пухлин. В одній з перших (1980) для опису всіх гастроінтестинальних нейроендокринних пухлин було запропоновано термін «карциноїди». Припускали, що вони характеризуються уповільненим доброякісним перебігом без урахування їх різнорідності. Виняток становили острівцево-клітинні пухлини підшлункової залози і дрібноклітинний рак. У наступній класифікації (2000) вперше було використано терміни «ендокринна пухлина» та «ендокринний рак» для стратифікації застарілого терміну «карциноїд» на прогностичні групи. Важливе значення мало виділення груп пухлин з доброякісною, невизначеною і злоякісною (карцинома) поведінкою. Оцінку злоякісності проводили за морфологічними та цитохімічними ознаками і наявністю метастазів. Складнощі виникали при потребі комбінувати критерії стадіювання та градації при діагностиці пухлин з невизначеним потенціалом.

Класифікація 2010 р. наближена до повної з позицій уявлень про ентеропанкреатичні пухлини. За локалізацією виділено дві групи: власне гастроентеропанкреатичні пухлини і пухлини іншої локалізації. У першій групі виокремлено пухлини підшлункової залози та позапанкреатичної локалізації в порядку трапляння: шлунка, тонкої кишки, червоподібного відростка, товстої і прямої кишки. Серед пухлин інших локалізацій виділено пухлини легень, тимуса, феохромоцитому/парагангліому, медулярний рак щитоподібної залози. Останні два види пухлин за природою також є нейроендокринними, але традиційно розглядаються окремо. В цілому, нейроендокринні пухлини можуть мати будь-яку, зокрема позаорганну, локалізацію.

За морфологічними характеристиками виділено панкреатичну нейроендокринну мікроаденому і залежно від ступеня диференціювання клітин — пухлини трьох груп Grade 1, 2, 3 (доброякісні, з невизначеним потенціалом злоякісності, злоякісні). До останньої групи віднесено карциноми (дрібноклітинні та великоклітинні). Всі пухлини розподілені за функціональною ознакою: які не функціонують та функціонують. До останньої групи належать інсулінома, гастринома, глюкагонома, соматостатинома, ВІП-ома, а також серотонінпродукувальна нейроендокринна пухлина (карциноїд).

В останній класифікації нейроендокринних пухлин (2017) виділено чотири, а не дві групи за локалізацією: пухлини підшлункової залози, пухлини шлунково-кишкового тракту (без підшлункової залози), пухлини легень і тимуса, пухлини іншої локалізації. За функціональною активністю також виділяють новоутворення, які функціонують та не функціонують і супроводжуються клінічними синдромами відповідно до підвищеного рівня продукованих гормонів:

- інсулінома (інсулін) — гіпоглікемічний синдром;
- гастринома (гастрин) — синдром Золлінгера—Еллісона;
- глюкагонома (глюкагон) — гіперглікемічний синдром;
- ВІП-ома (вазоактивний інтестинальний поліпептид) — синдром WDHA;
- ПП-ома (панкреатичний поліпептид) — пригнічення зовнішньої секреції підшлункової залози і виділення соматостатину;
- GRF-ома (гормон росту) — акромегалія;
- соматостатинома (соматостатин) — діабет, холелітіаз, діарея;
- АКТГ-ома (адренокортикотропний гормон) — синдром Кушинга;
- соматоліберинома (соматоліберин);
- нейротензинома (нейротензин) — гіпотензія, тахікардія, ціаноз.

Морфологічна класифікація передбачає виділення високодиференційованих нейроендокринних неоплазій з низьким (Grade 1), невизначеним (Grade 2) і злоякісним потенціалом (Grade 3). Окремо виділено низькодиференційовані нейроендокринні неоплазії з високим злоякісним потенціалом (Grade

3) та низькодиференційований нейроендокринний рак (Grade 3) великоклітинного і дрібноклітинного типу, а також змішану нейроендокринно-ненейроендокринну неоплазію [20—25].

Загальна захворюваність на нейроендокринні пухлини становить 5,25 випадку на 100 тис. населення на рік. Відзначено зростання цього показника в США: від 1,09 випадку на 100 тис. населення на рік у 1973 р. до 5,25 у 2004 р. Частота нових випадків нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту становить 2—3 на 100 тис., з них пухлин тонкої кишки — 0,32—1,12 випадку, пухлин товстої кишки — 0,8, пухлин шлунка — 0,3. Із загальної кількості нейроендокринних пухлин 62—67 % становлять пухлини шлунково-кишкового тракту, з них третина походять з підшлункової залози. Захворюваність на панкреатичні нейроендокринні пухлини становить 0,32 випадку на 100 тис. населення на рік. Частка нейроендокринних пухлин, які не функціонують, становить 45—60 %, гормональноактивних — 40—55 %, 12—22 % пухлин є злоякісними, з метастазами до моменту діагностики. Їх поширеність у США становить 35 на 100 тис. населення [26—30].

Інсулінома. Маючи загальні уявлення про численні нейроендокринні пухлини шлунково-кишкового тракту, розглянемо характеристики деяких з них в історичному і клінічному аспекті. Інсулінома посідає перше місце як найчастіше та добре вивчене новоутворення. Після отримання інсуліну і з'ясування його ролі в регуляції вуглеводного обміну та значення дефіциту цього гормону в розвитку гіперглікемічного синдрому (діабетична кома) постало запитання: які можуть бути наслідки надлишку цього гормону в організмі?

Один з авторів отримання інсуліну — F. Banting спостерігав при лікуванні свого шкільного приятеля, доктора J. Gilchrist, який страждав на цукровий діабет, що передозування введеного інсуліну супроводжувалося зниженням рівня глікемії нижче за фізіологічні величини та розвитком певної симптоматики (гіпоглікемічний синдром). За відсутності методів стандартизації інсуліну і точного контролю глікемії такі стани не були рідкістю. На початку 1920-х років повідомляли про експериментальні дослідження гіпоглікемічних станів при передозуванні інсуліну. Румунський дослідник N. Paulesko в 1921 р. [31] спостерігав виражену гіпоглікемію у собак після введення підвищених доз інсуліну. Асистент професора J. Macleod, іншого учасника отримання інсуліну, C. Noble відзначив виражене зменшення вмісту глюкози в крові кролів після введення підвищеної дози інсуліну і швидке відновлення нормального рівня глікемії після введення цього гормону [32].

Клінічні дослідження результатів передозування інсуліну провели в 1922 р. у Торонто A. Fletcher і співавт. [33]. У 1924 р. англієць S. Harris [34] описав 5 хворих зі спонтанною гіпоглікемією з характерними нападами зі зниженням рівня глюкози до 70 мг %. Він припустив «гіперфункцію острівців Лангерганса», але не пов'язував її з наявністю пухлини підшлункової залози. Вперше аденому острівців Лангерганса виявив при автопсії в 1902 р. A. Nichols з Монреаля [35], але про її клінічні вияви не повідомлялося. Пухлина гістологічно чітко відрізнялася від відомих аденом екзокринної частини підшлункової залози. У 1926 р. W. Shields [36] представив опис 20 випадків аденоми з острівців Лангерганса. Він обмежився аналізом їх морфологічної структури, хоча тоді вже було відомо фізіологічне призначення острівців Лангерганса.

Уперше діагноз пухлини підшлункової залози з клінікою гіпоглікемічного синдрому встановлено в 1927 р. у клініці Мейо (США). Доктор R. Wilder [37], який займався вивченням інсуліну, виявив у колеги-хірурга велику пухлину підшлункової залози з метастазами в печінку. Аналогічний діагноз установив сам пацієнт. У хворого протягом попередніх 18 міс спостерігали тяжкі напади з втратою свідомості і зниженням рівня глюкози в крові до 25 мг%. Їх усували споживанням великої кількості цукерок. 4 грудня 1926 р. W. Mayo виконав лапаротомію, під час якої з'ясувалося, що пухлина неоперабельна. Проведено біопсію пухлини, метастазів у печінку та холецистектомію. Після операції напади гіпоглікемії тривали. Хворий приймав до 1,0 кг глюкози на добу у вигляді цукру і цукерок. Рентгенотерапія була неефективною. Хворий помер через 1 міс після операції. За результатами автопсії діагноз було підтверджено. Введення екстракту з метастазів спричинило виражену гіпоглікемію у кролів, що підтвердило наявність інсулінсекретувальної пухлини. Під час автопсії виявлено також конкременти в нирках, а з історії хвороби встановлено, що у двоюрідної сестри хворого спостерігали аналогічні напади гіпоглікемії, що давало підставу припустити наявність синдрому множинної ендокринної неоплазії 1 типу (МЕН-1). Випадок частої гіпоглікемії в поєднанні з доброякісною аденомою підшлункової залози, виявленою при автопсії, описали в 1928 р. G. Norris і McClenahan [38].

Р. Грехем (R. Graham)

Того ж року W. Thalhimer та F. Murphy [39] повідомили про двох хворих, які померли від гіпоглікемічної коми. Під час автопсії в одного хворого виявили карциному (аденома?), у другого — гіперплазію острівців Лангерганса і крихітну аденому.

Першу успішну операцію з приводу пухлини підшлункової залози з клінікою гіперінсулінізму провів у 1929 р. канадський хірург Roscoe Graham [40]. У січні 1929 р. у клініку Toronto General Hospital було госпіталізовано жінку 54 років, адвоката. Протягом 7 років у неї були напади, які поступово частішали, посилювалися та усувалися прийомом солодкої їжі. Молодий лікар R. Farquharson провів обстеження і встановив наявність синдрому гіперінсулінізму як джерела гіпоглікемії. З огляду на безуспішність консервативного лікування було вирішено оперувати хвору для виявлення джерела гіперінсулінемії. У той час хірургія підшлункової залози була на низькому рівні. Нечисленні втручання виконували переважно з приводу пухлин і кіст підшлункової залози з досить скромними результатами. Тому хірургам потрібно було мати мужність, щоб провести такі операції. 15 березня 1929 р. R. Graham здійснив лапаротомію і при ревізії виявив на передній поверхні середньої третини підшлункової залози пухлину завбільшки з лісовий горіх, яку видалив шляхом енуклеації. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Напади гіпоглікемії у хворої припинилися. Гістологічно було встановлено, що пухлина складалася з α- і β-клітин і вважалася злоякісною (?). Дослідження Ch. Best підтвердило наявність у ній високого вмісту інсуліну. Хвора прожила ще 23 роки, що дає підставу сумніватися в злоякісній природі пухлини. Операцію описано в 1929 р. співробітниками госпіталю G. Howland і співавт. у двох статтях під однією назвою, але в різних журналах. Ім'я хірурга в них не зазначено [41]. І лише в 1939 р. у статті W. Campbell і співавт. було згадано R. Graham, який провів операцію [42]. У 1931 р. хірург із Сент-Луїса (США) з таким самим прізвищем — Evart Graham видалив маленьку (0,5 см) інсуліному [43]. Поодинокі аналогічні операції проведено в 1933 р. S. Judd [44] і E. Hollman [45]. В Європі вперше інсуліному видалив G. Turner у 1938 р. [46]. Хвора, медсестра лондонського Hammersmith Hospital, після операції почувала себе добре протягом 40 років спостереження.

Під час операцій з приводу гіперінсулінізму пухлину виявляли не завжди. У 1934 р. E. Graham, з огляду на те, що тиреотоксикоз лікують шляхом субтотальної резекції щитоподібної залози, запропонував аналогічну операцію на підшлунковій залозі при гіпоглікемічному синдромі з метою зменшити масу паренхіми і таким чином знизити продукцію інсуліну [47]. У дитини з частими нападами гіпоглікемії та розладами розумової діяльності під час операції пухлину підшлункової залози не виявили. Проведено дистальну резекцію близько 85 % тканини «нормальної» залози з добрим результатом. У подальшому цей варіант гіперінсулінізму без пухлини отримав назву «незідобластоз» і, як установлено, спричинений гіперплазією β-клітин острівців підшлункової залози [48, 49]. J. Priestley з клініки Мейо в 1944 р., не виявивши під час операції пухлини, виконав тотальну панкреатектомію [50]. Лише під час гістологічного дослідження препарату виявлено дуже маленьку аденому (8 × 5 × 5 мм). Пацієнт перебував у задовільному стані протягом п'яти років спостереження.

У 1935 р. видатний американський хірург A. Whipple зі співавт. [51] опублікували огляд, який значною мірою вплинув на розвиток сучасних уявлень про гіперінсулінізм. Автори детально проаналізували наявні дані про пухлини підшлункової залози з клінікою гіперінсулінізму і випадки розвитку подібного стану без пухлини. З літературних джерел було відібрано повідомлення про 75 хворих на гіперінсулінізм. Також автори проаналізували дані 6 власних спостережень. Пухлину в 21 випадку виявлено під час операції, в 10 — під час автопсії. У прооперованих хворих, за винятком чотирьох з карциномою, після операції відзначено стійке оду-

жання. В 15 випадках виявлення пухлини під час операції виконано резекцію підшлункової залози різного обсягу. У 5 пацієнтів спостерігали поліпшення стану. Більшість пухлин, виявлених під час операцій, були малого розміру (до 1,5 см) і лише дві були великими (9 і 11 см). Локалізувалися вони переважно в хвості залози, де розташовано найбільшу кількість острівців Лангерганса. Наведено клінічні та лабораторні показники гіперінсулінізму і, що особливо цінно, тактико-технічні підходи при операціях з приводу пухлин підшлункової залози: знеболювання, доступи, ревізія підшлункової залози, пошук пухлини, методика видалення інсуліноми, обсяг резекції залози у разі невиявлення пухлини, післяопераційний період. До цієї публікації в літературі були відомості про 16 операцій з приводу інсуліноми, 11 з приводу доброякісних і 5 з приводу злоякісних пухлин, наведені A. Markowitz і співавт. [52]. Цікаво, що автори останньої роботи простежили долю 6 хворих, прооперованих A. Wipple.

Продовжуючи займатися гіперінсулінізмом, у 1938 р. A. Whipple запропонував тріаду симптомів для діагностики гіперінсулінізму [53]: 1) ознаки гіпоглікемії натще або при голодуванні, особливо в ранкові години (слабкість, підвищення апетиту, пітливість, запаморочення, загальмованість, тремтіння, як крайній варіант — втрата свідомості), 2) зниження рівня глікемії < 2,5 ммоль/л (50 мг%), 3) усунення нападу введенням 40 % розчину глюкози. Протягом багатьох років цей тест був високонадійним для діагностики інсуліноми. Пізніше його частково вдосконалили: запропоновано продовження критичного терміну голодування (>72 год), виконання додаткових фізичних вправ для провокування гіпоглікемії. Крім глюкози, стали визначати рівень інсуліну та С-пептиду в крові. Тест дає змогу диференціювати істинний гіперінсулінізм, однією з причин якого може бути інсулінома, від подібних станів. У разі позитивного результату діагноз інсуліноми має бути підтверджений одним з методів топічної діагностики. Слід мати на увазі, що, крім інсуліноми, істинний гіперінсулінізм може бути зумовлений дифузною гіперплазією і гіперфункцією острівців Лангерганса. Тому позитивний результат проби Whipple при негативних результатах візуалізаційних досліджень не є приводом для відмови від лапаротомії для встановлення джерела гіперінсулінізму і виконання відповідного хірургічного втручання.

У міру розширення знань про інсуліносекретувальні панкреатичні пухлини зростала кількість прооперованих хворих, у багатьох випадках — з позитивними результатами. У 1950 р. J. Howard і співавт. з Філадельфії представили аналіз 400 операцій з приводу гіперінсулінізму [54]. Близько 90,0 % пухлин були доброякісними, 13,0 % — злоякісними, 2,5 % — ектопічними. Пухлини виявлено під час операції у половини пацієнтів. Шляхом енуклеації їх видалили у 75 % хворих, шляхом резекції залози з пухлиною — у решти. Вилікування відзначено майже в 90 % випадків. Летальність становила 9 %. Однак у близько третини хворих пухлину не виявлено під час операції, ще у третини — виявлено при субтотальній «сліпій» резекції залози, в частині випадків — під час автопсії. Загалом у 20 % випадків пухлини не були виявлені ні під час первинних, ні під час повторних операцій, хоча у деяких хворих відзначено поліпшення після часткової резекції залози.

Через 24 роки P. Stephanini і співавт. з Риму повідомили про виявлені в літературі дані про 1067 хворих, прооперованих з приводу гіперінсулінізму. Відзначено загальну тенденцію до підвищення результативності лікування [55]. Три чверті хворих вилікувалися після першої або повторних операцій. Лише у 7 % пацієнтів пухлини не виявлено. Операційна летальність становила 11 %. В одній з провідних світових хірургічних клінік — клініці Мейо — до 1975 р. прооперовано 165 хворих. Одужання зафіксовано в 90 % випадків. В останні 23 роки не було летальних наслідків [56]. До 1986 р. кількість операцій зросла до 224. Середній вік хворих становив 47 (від 8 до 82) років. Жінок було 59 %. Із пухлин 5,8 % виявилися злоякісними, 7,6 % були елементами синдрому МЕН-1 [57].

Актуальними залишалися питання хірургічної тактики у випадках невиявлення пухлини під час операції. У серії R. Stefanini [58] більше половини пухлин виявлено в голівці підшлункової залози і лише 12 % не було виявлено. У зв'язку з цим обговорювалося питання про доцільність дистальної панкреатектомії. E. Fonkalsrud і співавт. пропонували навіть виконувати тотальну панкреатодуоденектомію [59]. У разі невиявлення пухлини рекомендували повторити лапаротомію через деякий час, припускаючи, що пухлина збільшиться [60]. P. Stefanini рекомендував «сліпу» поетапну резекцію залози (до 95 % тканини), починаючи з хвоста, з терміновим визначенням рівня глюкози в крові у міру збільшення обсягу резекції [58]. Ця проблема не втратила актуальності, незважаючи на вдосконалення методів топічної діагностики, оскільки

частина пухлин має дуже маленький розмір або розташовується ектопічно.

Протягом 1970—1980 рр. сформувалися основні уявлення про інсулінпродукувальні пухлини підшлункової залози, які залишаються переважно незмінними досі. Практично в кожній публікації, присвяченій нейроендокринним пухлинам підшлункової залози, зокрема інсуліномам, наведено клінічні та біохімічні показники цього виду пухлин, висвітлюються питання діагностики і лікування. Нижче наведено основні характеристики інсуліном, які ґрунтуються на вивченні 17 робіт, присвячених цим питанням.

Серед функціонально активних нейроендокринних пухлин підшлункової залози інсулінома трапляється найчастіше — 1—4 випадки на 1 млн населення на рік. На її частку припадає 1—2 % від загальної кількості панкреатичних новоутворень і 70—80 % від усіх пухлин підшлункової залози, які продукують гормони. Майже в усіх випадках інсуліноми локалізуються в підшлунковій залозі. Ці пухлини переважно є доброякісними (85—95 %), 5—10 % визначаються в складі синдрому МЕН-1. Зазвичай інсуліноми є солітарними (90—95 %), невеликого розміру (до 2,0 см), рівномірно зустрічаються по всій залозі. Інсуліноми частіше діагностують у віці 40—60 років, співвідношення жінок і чоловіків — 3 : 2.

У клінічній картині інсуліноми можна виділити дві групи симптомів, зумовлених гіпоглікемією (близько 90 %) і порушенням симпато-адреналової системи (60—70 %). До першої належать наростаюче відчуття голоду (70—75 %), сплутаність свідомості, дезорієнтація (75—80 %), порушення зору (59 %), судоми (17—23 %), амнезія, втрата свідомості, кома (47 %), до другої (60—70 %) — пітливість (69 %), слабкість (24—56 %), тремор (24 %), серцебиття (12 %), гіперфагія (14 %). Ці симптоми виникають в різних поєднаннях і з різною інтенсивністю, особливо при перервах у прийомі їжі. Часто вони виникають натще, в ранкові години, після фізичних навантажень. Інтенсивність симптомів і нападів зазвичай залежить від ступеня гормональної активності пухлини, яка часто зумовлена розміром новоутворення.

Лабораторними діагностичними критеріями для інсуліноми є зниження рівня глікемії < 50 мг%, вміст інсуліну > 6,0 мкОД/мл, проінсуліну > 5,0 пмоль/л, С-пептиду > 0,2 нмоль/л, співвідношення інсулін/глюкоза — < 3,0. Ці тести рекомендують виконувати під час проведення проби з голодуванням. У 70 — 80 % хворих з інсуліномою поява гіпоглікемії та позитивні результати зазначених тестів спостерігаються протягом 24 год після проведення проби, у 90—98 % — до 48 год. Клініко-лабораторне обстеження дає змогу з високим ступенем достовірності діагностувати інсуліному. Остаточну верифікацію діагнозу здійснюють за допомогою методів топічної діагностики.

Глюкагонома — нейроендокринна пухлина, яка походить із α-клітин підшлункової залози, є свого роду антагоністом інсуліноми, оскільки секретує в надлишку гормон глюкагон, спричиняє розвиток гіперглікемічного клінічного синдрому на відміну від гіпоглікемічного, зумовленого інсуліном. Вона є рідкісною пухлиною і розгляд її після інсуліноми можна пояснити саме антагоністичним характером дії гормонів, які виробляються цими новоутвореннями. У групі нейроендокринних пухлин підшлункової залози глюкагонома за частотою посідає третє місце після інсуліноми і гастриноми.

Першим натяком на існування якоїсь гіперглікемічної субстанції в підшлунковій залозі стало дослідження J. Murlin і співавт. з Нью-Йорка [61]. Автори виявили, що введення панкреатичного екстракту піддослідним собакам спричиняло тимчасове підвищення рівня глюкози в крові до того, як у них розвивалася гіпоглікемія (ефект інсуліну, котрий містився в екстракті). Вони назвали цю речовину глюкагоном. Через 25 років глюкагон був виділений Sutherland і de Duve [62] з неочищеного інсуліну. Глюкагон спричиняв тривалу гіперглікемію, тому припустили, що його продукують α-клітини підшлункової залози. У 1953 р. його було ідентифіковано як пептидний гормон [63]. Як установлено в 1962 р., глюкагон синтезують α-клітини підшлункової залози [64]. У подальших дослідженнях з'ясовано, що глюкагон є антагоністом інсуліну. Він продукується у відповідь на зниження рівня глюкози в крові, стимулює глікогеноліз і глюконеогенез та спричиняє збільшення вмісту глюкози в крові.

Пухлину підшлункової залози, котра продукує глюкагон, вперше описали в 1942 р. S. Besker і співавт. [65]. У жінки 45 років з дерматитом, глоситом, значною втратою маси тіла, патологічним глюкозотолерантним тестом при автопсії було виявлено пухлину підшлункової залози великого розміру. Близько 5 подібних пухлин описано в наступне десятиліття. У 1963 р. R. Unger і співавт. з Техасу [66] виділили глюкагон з чотирьох α-клітинних пухлин підшлункової залози, виявлених при автопсії. Детальний достовірний опис гормональноактивної, α-клітинної карциноми підшлункової залози, яка продукує глюкагон, зробили McGavran і співавт. (США) у 1966 р. [67]. У хворого з цукровим діабетом,

анемією, незвичайними шкірними висипаннями було діагностовано рак підшлункової залози з метастазами в печінку. Двома роками раніше хірург H. Polk з цієї команди виконав у пацієнта біопсію пухлини, яка дала змогу встановити діагноз. Коли всупереч очікуванням стан хворого поліпшився, було переглянуто мікропрепарати біопсії та встановлено діагноз карциноми з α-клітин, а в плазмі крові виявлено підвищений рівень глюкагону. При релапаротомії виявлено і видалено велику пухлину підшлункової залози. Вона складалася з α-клітин і містила глюкагон у великій кількості. Хворий прожив ще 3 роки. Стан його тимчасово поліпшився, але шкірні симптоми рецидивували. Цукровий діабет лікували інсуліном. Інший подібний випадок описав того ж року японський хірург Yoshinaga зі співавт. [68].

Одним з найяскравіших клінічних виявів глюкагономи є дерматологічний симптомокомплекс, описаний англійцем R. Church у 1967 р. [69]. Згодом він отримав назву «некролітична еритема, яка мігрує» [70].

Детальний опис симптоматології гіперглікемічного синдрому, який спостерігали у 9 хворих з глюкагономами, належить Ch. Mallinson і співавт. [71]. У всіх пацієнтів спостерігали шкірну некролітичну еритему, яка мігрує, стоматит, глосит, схуднення, цукровий діабет, анемію, у деяких — діарею, тромбози. Вміст глюкагону в плазмі був підвищений у всіх хворих. Пухлини з α-клітин підшлункової залози, шість з яких були злоякісними, містили глюкагон. Усі клінічні ознаки автори пояснювали катаболічною дією надлишку глюкагону. У деяких хворих відзначено ремісії, спонтанні або після лікування.

Незважаючи на існування радіоімунологічної методики визначення рівня глюкагону в крові, діагноз пухлини зазвичай встановлювали пізно, що перешкоджало проведенню ефективного хірургічного лікування. У 1973 р. англієць M. Reece [72] успішно видалив злоякісну пухлину в ділянці шийки підшлункової залози без метастазів. Виконано дистальну субтотальну панкреатектомію. У 1979 р. G. Higgins і співавт. з Вашингтона [73] повідомили про два власних спостереження і представили збірну статистику щодо 45 хворих з глюкагономами, з них про понад 2/3 повідомлено після 1975 р. До діагностики у 60 % пацієнтів виявлено метастази та інші ознаки поширеної пухлини. Прооперовано лише 15 (32 %) хворих, з них 12 належали до останніх 20 діагностованих випадків. Повільний ріст пухлини дав змогу досягти деякого поліпшення перебігу захворювання після застосування консервативних методів лікування (хіміотерапія, стероїди, антибіотики тощо).

Через низьку частоту цих пухлин більшість авторів описували поодинокі власні спостереження, деякі — 5—6, дуже рідко — близько 20—23 із залученням літературних джерел [74—77]. Клініка Мейо виявилася чи не єдиною, яка представила власний 16-річний досвід діагностики та лікування 21 хворого із глюкагономами у 1975—1991 рр. [78]. У всіх хворих пухлини були злоякісними з метастазами до встановлення діагнозу. До найхарактерніших клінічних ознак глюкагономи автори віднесли втрату маси тіла (71 %), ураження шкіри (67 %), цукровий діабет (38 %). Рівень глюкагону був підвищеним у всіх хворих. У середньому через 4,9 року померли 9 хворих, 12 жили в середньому протягом 3,6 року спостереження.

Однією з найбільших є збірна статистика J. Soga і Y. Yakuwa [79] із залученням 407 спостережень хворих з глюкагономами, виявлених у джерелах літератури до 1998 р. Частка дерматологічного синдрому і гіперглікемії становила 57,2 % (n = 233). Пухлини були злоякісними у 247 (60,7 %) хворих, метастази наявні — у 209 (51,4 %). У 29 % хворих із 276 пухлини були розміром < 2 см. Множинні пухлини виявлено в 48 (11,8 % від загальної кількості) випадках. У складі синдрому МЕН-1 глюкагономy спостерігали у 53 (13,0 %) осіб. Із 397 пацієнтів у 213 (53,7 %) пухлини локалізувалися в хвості підшлункової залози. Десятирічна виживаність хворих із злоякісними пухлинами без метастазів становила 64,3 %, з метастазами — 51,6 %.

У наступні два десятиліття з'явилися нові статистичні дані щодо глюкагоном [80, 81]. Узагальнено відомості про 941 хворого з цими пухлинами. До цієї вибірки було включено 407 пацієнтів, описаних раніше [79]. У зазначених роботах наведено найповніші узагальнені характеристики глюкагоном і містяться посилання на понад 200 джерел літератури. Тому доцільно використовувати наведені в них дані як базові характеристики глюкагоносекретувальних пухлин.

Частота глюкагономи як дуже рідкісної пухлини становить 0,02—0,024 випадку на 1 млн населення в США і 2,6 випадку — в Японії, захворюваність — 0,05—1,0 випадок на 1 млн населення на рік. Серед нейроендокринних панкреатичних пухлин на частку глюкагономи припадає 1—2 %. Пухлини переважно є спорадичними (85—90 %), 5—13 % — складовою частиною генетично зумовленого синдрому МЕН-1. Пацієнти останньої групи зазвичай віком до

40 років. Пухлини виявляють майже з однаковою частотою у чоловіків та жінок (0,79 : 0,80). Середній вік хворих чоловіків і жінок становить 52,4 року (від 11 до 88 років), найуразливішим є вік 50—60 років.

Симптомними ці пухлини зазвичай стають при досягненні значних розмірів (≥ 5,0 см). Злоякісними вони бувають у 67—90 % випадків, з метастазами до діагнозу — в 60—90 %. Виявлено кореляцію між розміром пухлин і ступенем їх злоякісності. Серед пухлин розміром < 2,0 см злоякісними були 8,7 %, розміром 2,1—5,0 см — 31,2 %, розміром > 5,0 см — 66,7 %. Найчастіше метастази виявляють у печінці (80 %), регіонарних лімфовузлах (37,8 %), кістках (8,1 %). Майже всі глюкагономи локалізуються в підшлунковій залозі (97—100 %): 40—53,7 % — у хвості, 32,2 % — у тілі, 21,9 % — у головці. Множинні пухлини трапляються в 10—12 % випадків.

Клінічний синдром глюкагономи своєрідний і представлений з різною частотою такими симптомами та ознаками: специфічний дерматит (некролітична еритема, яка мігрує (65—90 %), втрата маси тіла (60—70 %), цукровий діабет або порушена толерантність до глюкози (30—90 %), ураження слизових оболонок, зокрема глосит, стоматит, хейліт (30—50 %), діарея (10—25 %), анемія (30—80 %), до більш рідкісних симптомів належать біль у животі (10—12 %), нудота, блювота (10—14 %), неврологічні порушення, зокрема головний біль, загальмованість (7,5—9,0 %), депресія (7—15 %), периферичні набряки (5—6 %). Загрозливими для життя є тромбози глибоких вен і легеневої артерії (10—12 %). Для клінічної характеристики цих пухлин нерідко використовують символіку «синдром 4D» (dermatitis, diabetes, depression, deep vein thrombosis).

Рівень глюкагону в крові є основним діагностичним тестом для глюкагоном. У нормі він не перевищує 120 пг/мл. Підвищення цього показника до 500 пг/мл є підозрілим, але не абсолютним для діагнозу. Значення > 500 пг/мл вважають достовірними. Деякі дослідники відсувають цю межу до 1000 пг/мл. Слід пам'ятати, що підвищений вміст глюкагону в крові може виявлятися при деяких інших патологічних станах і захворюваннях (цироз печінки, панкреатит, голодування, сепсис, опіки, ниркова або печінкова недостатність, злоякісні пухлини іншої локалізації). Однак рівень гормону зростає помірно в межах 120—500 пг/мл. До інших показників, характерних для глюкагоном, слід віднести зменшення вмісту амінокислот у крові, особливо при поширених шкірних ураженнях, що спостерігається у 35—50 % випадків. Нормохромна, нормоцитарна анемія, підвищені показники швидкості осідання еритроцитів, зниження вмісту цинку в плазмі в 35—80 % випадків є частими супутниками глюкагоном. Крім глюкагону, пухлини можуть секретувати інсулін, адренокортикотропний гормон, паратгормон, гастрин, серотонін тощо. Так, приблизно, може виглядати «колективний портрет» глюкагоном.

Таким чином, навіть коротке знайомство з проблемою нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту свідчить, що ці форми патології займають значущу нішу в ендокринології, загальній хірургії та онкології. Розробка питань патогенезу, діагностики і лікування залишається актуальною проблемою. Знайомство з цією темою в другій частині повідомлення дасть змогу повніше представити значущість цієї проблеми.

Конфлікт інтересів. *Автор заперечує конфлікт інтересів при підготовці статті.*

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Heidenhaim R. Untersuchungen über den bau der labdrüsen. Arch Mikroskop Anat. 1870;6:368-406.
2. Kultschitzky NK. Zur frage uber den ban des darmkanals. Arch. Mikroskop. Anat. 1897;49:7-35.
3. Masson P. La glande endocrine de l'intestine chez l'home. CR Acad Sci (Paris).1914;158:59-61.
4. Bayliss W, Starling E. The mechanism of pancreatic secretion. J Physiol (London). 1902;28:325-53.
5. Edkins J. The chemical mechanism of gastric secretion. J Physiol. 1906;34(1-2):133-44.
6. Lubarsch O. Ueber den primaren Krebs des ileum. Virchov's Arch. Pathol Anat Klin Med. 1888;11:280.
7. Ramson W. A case of primery carcinoma of the ileum. Lancet. 1890;2:1020.
8. Oberndorfer S. Karzinoide: tumoren des duenndarmes. Frankf Z Pathol. 1907;1:426.
9. Banting F, Best C. The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med. 1922;7:256-66.
10. Ivy A, Oldberg E, Klostner J. A hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation. Am J Physiol. 1928;85:381.
11. Espramer V, Asero B. Identification of enteramine as 5-hydroxytryptamine. Nature. 1952;169:800.
12. Masson P. Carcinoids (Argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of the appendicular tumors. Am J Pathol. 1928;4:181-211.
13. Pearse A. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series

and the embryologic physiologic and pathologic implication of the concept. J Histochem Cytochem. 1969;17;303-13.
14. Pearse A. The diffuse neuroendocrine system and APUD concept. Med Biol. 1977;55:149-56.
15. Pictel R, Roll L, Phelps P. et al. The neural crest and the origin of the insulin-producing and other gastrointestinal hormone-producing cells. Science. 1976;191:191-2.
16. Rindi J, Leiter A, Kopin A. et al. The "normal" endocrine cell of the gut: changing concept and new evidence. Ann NY Acad Sci. 2004;1014:1-12.
17. O'Dorisio T. Gut endocrinology: clinical and therapeutic impact. Am J Med. 1986;81:1-7.
18. Bishop A, Power R, Polak J. et al. Markers for neuroendocrine differentiation. Pathol Res Pract. 1998;183:119-28.
19. Anderson C, Bennet J. Clinical presentation and diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. Surg Oncol Clin North Am. 2016;25:363-74.
20. Solcia E, Kloppel J, Sobin L. et al. Histological typing of endocrine tumors. WHO. International Histological Classification of Tumours. Berlin, Germany: Springer; 2000.
21. Klimstra D, Arnold R, Capella C. Neuroendocrine neoplasms of pancreas. WHO Classification of tumors of the digestive system. Lyon; 2010. P. 322-6.
22. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Endocr Relat Cancer. 2011;18(suppl.1):s1-s16.
23. Karakus E, Helvaci A, Ekinci O. Comparison of WHO 2000 and WHO 2010 classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Turk J Gastroenterol. 2014;25(1):8187.
24. Lloyd R, Osamura R, Kloppel G. et al. WHO Classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: JARC Press; 2017.
25. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. World J. Gastrointestinal Oncology. 2020;12(8):791-807.
26. Modlin I. 5 – decade analysis of 13.715 carcinoid tumors. Cancer. 2003;97:934-59.
27. Modlin I, Oberg K, Chung D. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet, 2008;9:61-72.
28. Yao J, Hassan M, Phan A. et al. One hundred years after "carcinoid: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 38.825 cases in United States. J Clin Oncology. 2008;26(18):3063-72.
29. Kirgut M, Delibasi T.Gastroenteropancrtatic neuroendocrine tumors (GEP-NET). Translation Gastrointestinal Cancer. 2015;4:1.
30. Oronsky B, Ma P, Morgensztern D. et al. Nothing but NET: A review of neuroendocrine tumors and carcinomas. Neoplasia. 2017;19(12):991-1002.
31. Paulesco N. Recherche sur le role du pancreas dans l'assimilation nutritive. Arch Int Physiol. 1921;17:85-109.
32. Bliss M. The discovery of insulin. Chicago: University of Chicago Press; 1982. 304 p.
33. Fletcher A, Campbell W. The blood sugar following insulin administration and symptom complex – hypoglycemia. J Metab Res. 1922;2:637.
34. Harris S. Hyperinsulinism and dysinsulinism. JAMA. 1924;83:329.
35. Nichols A. Simple adenoma of the pancreas arising from an island of Langerhans. J Med Res. 1902;8:385.
36. Shields W. Benign adenoma of the islet of Langerhans. Am J Pathol. 1926;2:335.
37. Wilder R, Allan F, Power M. Carcinoma of the island of pancreas hyperinsulinism and hypoglycemia. JAMA. 1927;89:348-55.
38. Norris G, McClenaham W. Hypertrophy (aadenoma?) of the islands of Langerhans. Trans Assoc Am Physisians. 1928;43:168-73.
39. Thalhimer W, Murphy F. Carcinoma of the islands of the pancreas: hyperinsulinism and hypoglycemia. JAMA. 1928;91:89.
40. Harrison R, Mills F. Canadian contribution toward the comprehension of hyperinsulinism: The first successful excision of the insuloma. Can J Surg. 1980;23(4):401-3.
41. Howeland G, Campbell W, Maltby E. Dysinsulinism: convaltions and coma due to islet cells tumors of the pancreas with operation and cure. JAMA. 1929;93:674-879.
42. Campbell W, Graham R, Robinson W. Islet cell tumors of the pancreas. Am J Med Sci. 1939;198:445.
43. Vonak N, Gnagi W, Gracham E. Adenoma of the islands of Langerhans with hypoglycemia. JAMA. 1931;97:831.
44. Judd E, Allan F, Rynearson E. Hyperinsulinism: its surgical treatment. JAMA. 1933;102(2):99.
45. Holman E, Railsback O. Partial pancreatectomy in chronic spontaneous hypoglycemia. Surg Genecol Obstet. 1933;56(3):591.
46. Fraser R, Maclay W, Mann S. Hyperinsulinism due to a pancreatic cell adenoma. Q J Med. 1938;31:115.
47. Graham E, Hartman A. Subtotal resection of the pancreas for hypoglycemia. Surg Gynecol Obstet. 1934;59:474-9.
48. Laidlow G. Nesidoblastoma, the islen cell tumor of the pancreas. Am J Pathol. 1938;14:125.
49. McQuarrie I. Idiopatic spontaneously occurring hypoglycemia in infants. Am J Dis Child. 1954;87: 399-428.
50. Priestley J, Comfort M, Radcliffe J. Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to an islet-cell adenoma. Ann Surg. 1944;119:211-21.
51. Whipple A, Frantz V. Adenoma of the islet cells with

hyperinsulinism. Ann. Surgery. 1935;6:1299-335.
52. Markowitz A, Slanterz C, Frantz V. Functioning islet cell tumors of the pancreas: 25 year follow up. Ann. Surg. 1961;154(6):877-84.
53. Whipple A. The surgical therapy of hyperinsulinism. J Int Chir. 1938;3:237-76.
54. Howard J, Moss N, Rhoads J. Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas. Int Abstr Surg. 1950;90:417-55.
55. Stefanini P, Carboni M, Partossi N. et al. Beta cell tumours of the pancreas: results of a study of 1067 cases. Surgery.1944;75:597-609.
56. Edis A, McIlbrath D, van Heerden J. et al. Insulinoma current diagnosis and surgical management. Curr Probl Surgery. 1976;13:1-45.
57. Service F, McMachon M, O'Brien P. et al. Functioning insulinoma – incidence, recurrence and long - time survival of patients: 60-year study. Mayo Clin Proc. 1991;66(7):711-9.
58. Stefanini P, Carboni M, Patrossi N. et al. The surgical treatment of occult insulinoma. Br J Surg. 1974;41:1-4.
59. Fonkalsrud E, Dilley R, Longmire W. Insulin secreting tumors of the pancreas. Ann Surgery. 1964;159:730-41.
60. Mengoli L, LeQuense L. Blind pancreatic resection for suspected insulinoma: a review of the problem. Br J Surg. 1967;54:749-56.
61. Murlin J, Clough H, Gibbs E. et al. Aqueous extracts of pancreas: Influence on the carbohydrate metabolism of the depancreatized animals. J Biol Chem. 1923;56:253.
62. Sutherland E, deDuve C. Origin and distribution of the hyperglycemic – glucogenolytic factor of the pancreas. J Biol Chem. 1948;175:663.
63. Staub A, Sinn L, Behrens O. Purification and crystallization of hyperglycemic factor. Science. 1953;117:628.
64. Baum J, Simons B, Unger R. et al. Localisation of glucagon in the α-cells in the pancreatic islet by immunofluorscent technics. Diabetes. 1962;11:371-74.
65. Becker C, Kahn D, Rothman S. Cutaneous manifestation of internal malignant tumours. Acta Dermatol Syphilol. 1942;45:1069-80.
66. Unger R, Eisentraut A, Lochner J. Glucagon – producing tumors of the islets of Langerhans. J Clin Invest. 1963;42:987.
67. McGavran M, Unger R, Recant L. A glucagon – secreting alpha – cell carcinoma of the pancreas. New Engl J Med. 1966;274:1408-13.
68. Yoshinaga T, Okuno G. Pancreatic A-cell tumor. Diabetes. 1966;15:709-13.
69. Church R, Crane W. A cutaneous syndrome associated with islet- cell carcinoma of the pancreas. Br J Dermatol. 1967;79:284-6.
70. Wilkinson D. Necrolytic migratory erythema with pancreatic carcinoma. Proc Royal Soc Med. 1971;64:25.
71. Mallinson C, Bloom S. A glucagonoma syndrome. Lancet. 1974;2:1.
72. Lightman S, Bloom S. Cure of insulin dependent diabetes mellitus by removal of glucagonoma. Br Med J. 1974;1:367-8.
73. Higgins G, Recant L, Fishman A. The glucagonoma syndrome: surgically curable diabetes. Am J Surg. 1979;137:142.
74. Echeniquel–Elizondo M, Walls A, Orine J. et al. Glucagonoma and pseudoglucagonoma syndrome. J Pancreas (Online). 2004;5(4):179-85.
75. Kindmark H, Sundlin A, Granberg D. et al. Endocrine pancreatic tumors with glucagon hypersecretion: a retrospective study of 23 cases during 20 years. Medical Oncology. 2007;24:330-7.
76. Eldor R, Glaser B, Fraenkel M. et al. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome – cumulative experience with an elusive endocrine tumors. Clin.Endocrinol. (Oxford). 2011;74:593-8.
77. Wei J, Song X, Liu X. et al. Glucagonoma and glucagonoma syndrome: one center's experience of six cases. J Pancreatic Cancer. 2018;4(1):11-6.
78. Wermer R, Fatourechi M, Wynne A. et al. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. Medicine (Baltimore). 1996;75(2):53-63.
79. Soga J, Yakuwa Y. Glucagonoma/diabet-dermatogenic syndrome (DDS). A statistical evaluation of 407 reported cases. J. Hepato-Billiary-Pancreatic Surgery. 1998;5(3):312-9.
80. Economopoulos P, Christopoulus C. Glucagonoma. Ann Gastroenterol. 2001;14(2):99-108.
81. Song X, Zheng S, Yang A. et al. Glucagonoma and glucagonoma syndrome. Oncol Lett. 2018;15(3):2749-55.

РЕЗЮМЕ

Про історію і деякі характеристики нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту. Огляд літератури. Частина 1

С. Й. Рибаков

Огляд літератури присвячений аналізу численних досліджень, які стали підґрунтям для створення уявлень про дифузну ендокринну систему, тобто про існування, окрім основних ендокринних залоз, клітинних скупчень та окремих клітин, котрі продукують гормони і біологічно активні речовини. Встановлено, що в органах шлунково-кишкового

тракту, починаючи від стравоходу і до термінальних відділів товстого кишечника, є декілька типів ендокринних клітин, які володіють зазначеними функціями. Найбільша їх кількість міститься в підшлунковій залозі, антральному відділі шлунка, дванадцятипалої кишки, початкової частини тонкого кишечника, печінці. Надлишкова секреторна діяльність цих клітин може спричинити розвиток патологічних клінічних синдромів, які характеризуються ефектом дії відповідних гормонів. Морфологічним субстратом таких синдромів можуть бути пухлини або дифузна гіперплазія відповідних клітин. Автор розглядає підшлункову залозу як складову частину дифузної ендокринної системи, оскільки специфічні ендокринні функції в ній виконують численні скупчення клітин (острівці Лангерганса) або окремі клітини. Із великої кількості нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту детально розглянуто характеристики деяких з них в історичному та клінічному аспекті, зокрема інсуліноми як найчастіше і добре вивченого новоутворення. Також наведено дані про глюкагоному — нейроендокринну пухлину, яка походить із α-клітин підшлункової залози та є свого роду антагоністом інсуліноми, оскільки секретує в надлишку гормон глюкагон, спричиняє розвиток гіперглікемічного клінічного синдрому на відміну від гіпоглікемічного, зумовленого інсуліном. Вона є рідкісною пухлиною і розгляд її після інсуліноми можна пояснити саме антагоністичним характером дії гормонів, котрі виробляються цими новоутвореннями. У групі нейроендокринних пухлин підшлункової залози глюкагонома за частотою посідає третє місце після інсуліноми та гастриноми.

Ключові слова: нейроендокринні пухлини, шлунково-кишковий тракт, інсулінома, глюкагонома.

РЕЗЮМЕ

Об истории и некоторых характеристиках нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Обзор литературы. Часть 1

С. И. Рыбаков

Обзор литературы посвящен анализу многочисленных исследований, которые стали основой для создания представлений о диффузной эндокринной системе, то есть о существовании, кроме основных эндокринных желез, клеточных скоплений и отдельных клеток, которые продуцируют гормоны и биологически активные вещества. Установлено, что в органах желудочно-кишечного тракта, начиная от пищевода и до терминальных отделов толстого кишечника, есть несколько типов эндокринных клеток, которые обладают указанными функциями. Наибольшее их количество содержится в поджелудочной железе, антральном отделе желудка, двенадцатиперстной кишке, начальной части тонкого кишечника, печени. Избыточная секреторная деятельность этих клеток может привести к развитию патологических клинических синдромов, характеризующихся эффектом действия соответствующих гормонов. Морфологическим субстратом таких синдромов могут быть опухоли или диффузная гиперплазия соответствующих клеток. Автор рассматривает поджелудочную железу как составную часть диффузной эндокринной системы, поскольку специфические эндокринные функции в ней выполняют многочисленные скопления клеток (островки Лангерганса) или отдельные клетки. Из большого количества нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта подробно рассмотрены характеристики некоторых из них в историческом и клиническом аспекте, в частности, инсулиномы как наиболее частого и хорошо изученного новообразования. Также приведены данные о глюкагономе — нейроэндокринной опухоли, которая происходит из α-клеток поджелудочной железы и является своего рода антагонистом инсулиномы, поскольку секретирует в избытке гормон глюкагон, вызывает развитие гипергликемического клинического синдрома в отличие от гипогликемического, обусловленного инсулином. Она является редкой опухолью и рассмотрение ее после инсулиномы можно объяснить именно антагонистическим характером действия гормонов, которые вырабатываются этими новообразованиями. В группе нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы глюкагонома по частоте занимает третье место после инсулиномы и гастриномы.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, желудочно-кишечный тракт, инсулинома, глюкагонома.

ABSTRACT

On the history and some characteristics of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. Review. Part 1.

S. Rybakov

The literature review is devoted to the analysis of numerous studies that have formed the basis for creating ideas about the diffuse endocrine system. In

addition to the main endocrine glands, also there are cellular accumulations and individual cells that produce various hormones and biologically active substances. It is established that, in particular, in the organs of the gastrointestinal tract, starting from the esophagus and to the terminal parts of the large intestine, there are several types of endocrine cells with these functions. Most of them are in the pancreas, antrum of the stomach, duodenum, the initial part of the intestine, in the liver. Excessive secretory activity of these cells can cause the development of pathological clinical syndromes, characterized by the effect of the corresponding hormones. The morphological substrate of such syndromes may be tumors or diffuse hyperplasia of the corresponding cells. The author considers the pancreas as an integral part of the diffuse endocrine system, as specific endocrine functions in it perform numerous accumulations (islets of Langerhans) or individual cells. The review of the numerous neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract examines in detail the characteristics of some of them in historical and clinical aspects, in particular insulinoma as the most common and well-studied tumor. Glucagonoma is also considered as a neuroendocrine tumor derived from α-cells of the pancreas, is a kind of insulinoma antagonist, as it secretes an excess of the hormone glucagon, causing the development of hyperglycemic clinical syndrome in contrast to hypoglycemic, caused by insulin. It is a rare tumor and its consideration after insulinoma can be explained by the antagonistic nature of the action of hormones produced by these tumors. In the group of neuroendocrine tumors of the pancreas, glucagonoma follows the frequency of insulinoma and gastrinoma.

Keywords: neuroendocrine tumors, gastrointestinal tract, insulinoma, glucagonoma.

Дата надходження до редакції 06.04.2021 р.
Дата рецензування 11.05.2021 р.
Дата підпису статті до друку 25.05.2021 р.