УДК 616-006.04-076-097.3-079.4
DOI: http://doi.org/10.30978/CEES-2021-3-70

# Про історію і деякі характеристики нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту. Нейроендокринні пухлини пішлункової залози Частина 2*

**С. Й. Рибаков**

Після публікації першої частини статті автор переконався, що підійшов дещо необачно, запропонувавши настільки ємне найменування для висвітлення широкої проблеми в рамках журнальної публікації. Знайомство з літературою показало, що існує кілька десятків подібних новоутворень, кожне з яких характеризується певним гормональним профілем, клінічною картиною, лікувально-діагностичними підходами, морфологією тощо. Висвітлення всіх цих питань потребувало б написання великої кількості праць. У зв'язку з тим, що у попередніх публікаціях увагу приділено переважно питанням історії певних захворювань, напрямів ендокринної хірургії, біографії видатних вчених та хірургів, автор вирішив написати статтю про історію відкриття найбільш «цікавих» нейроендокринних пухлин підшлункової залози, таких як інсулінома, глюкагонома, гастринома, і деякі вкрай рідкісні пухлини, що мають коротку «біографію» або без такої.

**Синдром Золлінгера—Еллісона (Zollinger—Ellison syndrome, гастринома)**

29 квітня 1955 р. два американських хірурги — Robert M. Zollinger і Edwin H. Ellison з Ohio State University Hospital повідомили на щорічній конференції Асоціації американських хірургів у Філадельфії про двох хворих з первинними пептичними виразками шлунка, дванадцятипалої кишки, стравоходу, які супроводжувалися вкрай високою шлунковою гіперсекрецією і не-β-клітинною пухлиною підшлункової залози. Вони припустили, що розвиток цієї патології зумовлений «ульцерогенним гуморальним фактором панкреатичного походження». З доповіддю виступив E. Ellison, на запитання відповідав R. Zollinger. До попереднього обговорення доповіді було залучено 5 найвідоміших абдомінальних хірургів. Повідомлення спричинило надзвичайно активний інтерес і дискусію. Виявленню нового клінічного синдрому та його верифікації передували всього 12 міс, що рідко спостерігалося в клінічній практиці. Доповідь містила опис страждань обох хворих з первинними пептичними виразками, які стійко рецидивували і не піддавалися жодним видам лікування, зокрема хірургічному та медикаментозному. Було проведено гастректомію [1].

**Наводимо опис клінічних випадків**

В Університетську хірургічну клініку, керовану професором R. Zollinger [2], 19 січня 1954 р. звернулася хвора J., 19 років, зі скаргами на біль у животі, нудоту, блювання та з підозрою на кишкову непрохідність. Протягом попередніх 6 міс їй двічі проводили ушивання перфоративної дуоденальної виразки. У клініці при дворазовому рентгенологічному дослідженні припустили наявність виразок у дванадцятипалій кишці та початковому відділі тонкої кишки. За допомогою зондування було отримано 2800 мл вмісту з кислотністю 300 мекв/л соляної кислоти. Консервативне лікування не поліпшило стан хворої, який продовжував погіршуватися. 28 січня 1954 р. R. Zollinger

*Початок у № 2 (74) 2021 р, С. 60—74.

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

*Р. Золлінгер (R. Zollinger)* *Е. Еллісон (E. Ellison)*

виконав «операцію надії», як він її назвав, хоча, точніше, це була «операція відчаю». Хірург зробив субдіафрагмальну ваготомію, гастректомію, зокрема фундусектомію і гастродуоденостомію за типом кінець у кінець, зберігши залишок шлунка (pouch) розміром 6 × 8 см. Він припустив, що менша за обсягом операція не зможе забезпечити пригнічення високої секреції соляної кислоти. Подібна операція була рекомендована раніше хірургом F. Connel [3] з Oshkosh Wiskonsin. Хід операції R. Zollinger задокументував на плівку, оскільки планував продемонструвати її на конференції Асоціації американських хірургів. Однак ця операція не сприяла виліковуванню пацієнтки. Виразка рецидивувала. У зв'язку з цим 30 липня 1954 р. R. Zollinger у листі H. Jenkins, члену оргкомітету конференції хірургів, попросив скасувати його заплановану презентацію. H. Jenkins у листі від 5 серпня повідомив про власне подібне спостереження хворої з множинними рецидивними виразками і перфорацією, в якої були ознаки гіперінсулінізму та виявлено пухлину острівців підшлункової залози. Однак R. Zollinger за результатами проби Whiple не виявив у хворої гіперінсулінізму.

3 листопада 1954 р. R. Zollinger прооперував хвору повторно і виконав тотальну гастректомію з приводу двох виразок (на задній стінці стравоходу та в ділянці гастродуоденального анастомозу). При ретельній ревізії на передній поверхні хвоста підшлункової залози виявлено дві маленькі (до 1 см) пухлини, які також було видалено. За результатами патогістологічного дослідження встановлено, що одна з них є злоякісною не-β-клітинною пухлиною острівців підшлункової залози, а друга — метастазом.

27 лютого 1954 р. у клініку до хірурга E. Ellison, учня R. Zollinger, звернулася пацієнтка С., 36 років, яку він консультував в 1952 р. За час, що минув, хвору кілька разів прооперовано (повторні резекції шлунка, дванадцятипалої кишки, ваготомія) з приводу рецидивів виразок дванадцятипалої кишки, які кровоточили. Рівень кислотності у хворої залишався високим — > 100 мекв/л. Остання операція ускладнилася розвитком зовнішнього свища анастомозу, хвору у вкрай виснаженому стані було переведено в університетську клініку. 7 квітня 1954 р. E. Ellison провів дренування порожнини, що утворилася в результаті недостатності анастомозу, а 14 квітня у хворої двічі повторилася гостра профузна кровотеча, тому терміново було проведено гастректомію. Післяопераційний період ускладнився плевритом, недостатністю анастомозу з утворенням зовнішньої нориці і 7 червня 1954 р. хвора померла. Результати автопсії підтвердили клінічний діагноз. Як зазначено в первинному протоколі розтину, «підшлункова залоза була нормального розміру, поверхня жовтувато-коричнева, щільна, без істотних змін». Про жодні пухлини у висновку не згадувалося. У детальному листі лікарю, який спостерігав цю хвору, E. Ellison описав перебіг її захворювання, попередні 7 операцій з приводу рецидиву дуоденальних виразок. Остаточний протокол автопсії ще не був готовий і про патологію підшлункової залози не згадувалося. 8 жовтня 1954 р. на госпітальній клініко-патологічній конференції морфологи за результатами подальшого дослідження підтвердили наявність пухлини підшлункової залози з острівців Лангерганса.

Через кілька днів після останньої операції R. Zollinger, 14 листопада 1954 р., в Atlantic City у рибному ресторані відбулася зустріч провідних американських хірургів-членів Surgical Biology Club 1, на якій з повідомленням «Проблема еюнальних виразок» виступив E. Ellison. Уперше було запропоновано концепцію наявності «ульцерогенного фактора підшлункової залози», який є причиною розвитку клінічного синдрому з наявністю атипових пептичних виразок з гіперсекрецією та підвищеною кислотністю, зумовленого пухлиною острівців підшлункової залози, яка продукує неінсулін. Остаточне визнання цього відкриття відбулося на щорічній конференції Американської асоціації хірургів. Доповідь R. Zollinger і E. Ellison називалася «Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors» і містила докладний опис їхніх спостережень, зокрема припущення про існування ульцеро-

генного фактора підшлункової залози. Авторами запропонована діагностична тріада: тяжкий виразковий діатез, з наявністю рецидивів виразок верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (стравохід, шлунок, дванадцятипала кишка) з частими кровотечами, які не піддаються відповідним методам лікування, різко виражена шлункова секреція (2—3 л, з високим вмістом соляної кислоти), не-β-клітинна пухлина підшлункової залози. У 1955 р. у провідному американському хірургічному журналі «Annals of Surgery» автори опублікували свої дані.

Невдовзі після конференції з кількох американських шпиталів надійшли підтвердження існування цього синдрому. Хірург B. Eiseman з Denver, Colorado, повернувшись з конференції, на підставі запропонованої авторами діагностичної тріади встановив правильний діагноз та прооперував хворого з відповідною клінічною картиною захворювання, який раніше переніс п'ять різних за обсягом невдалих операцій. Він виконав тотальну гастректомію і дистальну резекцію підшлункової залози з карциномою острівцевих клітин з хорошим результатом. B. Eiseman та його колега R. Maynard опублікували своє спостереження в журналі «Gastroenterology» і вперше запропонували назвати це захворювання «синдром Золлінгера—Еллісона». Ця назва згодом утвердилася в світовій практиці [4].

Менш ніж за рік E. Ellison зібрав відомості про 24 подібних хворих і, узагальнивши отримані матеріали, в лютому 1956 р. виступив з доповіддю «Ульцерогенні пухлини підшлункової залози» на конференції Society of University Surgeons в Indianopolis, Indiana. Присутній на конференції доктор B. Eiseman поділився власним досвідом лікування «ульцерогенної пухлини підшлункової залози» після ознайомлення з дослідженнями R. Zollinger та E. Ellison і наполегливо рекомендував зберегти за цією формою патології запропоновану ним назву.

До 1964 р. у літературі було описано 260 випадків ульцерогенних пухлин підшлункової залози [5], до 2009 р. — 1000. Кількість публікацій, у яких згадувався синдром, становила 3300 [6]. До появи повідомлення R. Zollinger і E. Ellison у літературі згадувалося про 5—6 випадків подібних пухлин [7], але було визнано пріоритет цих авторів щодо виявлення та опису нового захворювання.

У 1906 р. E. Edkins [8] отримав екстракт зі слизової оболонки пілоричного відділу шлунка, названий гастрином, і показав, що його дія полягає в збільшенні об'єму шлункової секреції та продукції надлишку соляної кислоти. Підшкірне введення цього екстракту спричиняло підвищення шлункової секреції у піддослідних тварин [9]. У подальші десятиліття гастрин був одним з основних інструментів для дослідження фізіології та патології органів шлунково-кишкового тракту. У 1960 р. британський учений R. Gregory [10] отримав з пухлини підшлункової залози з клінікою синдрому Золлінгера—Еллісона гастрин, що стало підтвердженням паранеопластичного характеру секреції таких утворень та їхньої ролі в розвитку тяжкого виразкового синдрому. Ці пухлини отримали назву «гастринома».

Подальший розвиток уявлень про гастриному, патогенез характерних для неї розладів, епідеміологію, клінічні вияви, методи діагностики та лікування пов'язаний з іменами багатьох дослідників, зокрема P. Werner (синдром множинної ендокринної неоплазії I типу — МЕН I (1953—1954), H. Oberhelman (гастринома дванадцятипалої кишки, 1964), R. Yallowa та S. Berson (радіоімунологічні методики визначення гормонів, 1960), J. McGuigan і W. Trudeau (методика визначення гастрину, 1966), J. Isenberg (парадоксальний ефект секретину на гастрин у сироватці крові хворого із синдромом Золлінгера—Еллісона, 1972), N. Thompson і J. Norton (дуоденотомія при гастриномі, 1989), R. Jensen (фармакологічний контроль гіперсекреції соляної кислоти), T. O'Dorisio та A. Kvols (роль соматостатину при нейроендокринних пухлинах) [6].

Гастринома належить до відносно рідкісних нейроендокринних пухлин і за частотою посідає друге місце після інсуліноми. Захворюваність становить 1—3 випадки на 1 млн населення на рік. Основна локалізація — дванадцятипала кишка (75—80 %), підшлункова залоза (20—25 %). Близько 60—90 % пухлин бувають злоякісними, третина — з метастазами на момент діагностики. Опис клінічної картини цих пухлин істотно не змінився порівняно зі зробленим R. Zollinger і E. Ellison. Пухлини бувають спорадичними (75—80 %) або входять до складу спадкового синдрому МЕН-1 (20—25 %). Серед хворих відзначене деяке переважання чоловіків (1,3 : 1,0), вік більшості хворих — 40—60 років. Діагностика передбачає дослідження рівня гастрину в крові, показників шлункової секреції, функціональну пробу із секретином за показаннями. Топічну діагностику проводять за допомогою комп'ютерної томографії (КТ), ендоскопічного ультразвукового дослідження. Лікування хірургічне або препаратами, які пригнічують шлункову гіпер-

секрецію (омепразол, езомепразол, рабепразол тощо) [11—15].

**Віпома**

Віпома (VIPoma) — пухлина, яка секретує вазоінтестинальний пептид (VIP), характеризується тяжким і агресивним перебігом з вираженими розладами функцій низки органів і систем. У 1958 р. клініцист A. Morrison і патолог J. Verner [16] описали двох померлих хворих із синдромом хронічної профузної водянистої діареї, вираженою дегідратацією, гіпокаліємією, ахлоргідрією, гіперглікемією. Під час автопсії виявлено аденому підшлункової залози з острівців Лангерганса. Автори знайшли в літературі опис семи подібних випадків. Синдром за характером основних симптомів отримав назву «WDHA syndrome» (Watery Diarrhoea, Hypokalaemia, Achlorhydria syndrome) [17]. Правильніше було б цей акронім дещо уточнити — Watery Diarrhoea, Hypokalemia, Hypochlorhydria syndrome (WDHH syndrome), оскільки у хворих частіше спостерігається гіпохлоргідрія, ніж ахлоргідрія. Спрощено цей синдром називається «панкреатична холера» [18]. Також часто згадується як Verner—Morrison syndrome.

У 1970 р. клініцист S. Said і біохімік V. Mutt ізолювали зі слизової оболонки тонкого кишечника свині вазоактивний кишковий пептид (VIP) [19]. Установлено, що VIP інтенсивно стимулює секрецію води та електролітів кишечником, пригнічує шлункову секрецію, стимулює глюкогенез, гіперглікемію і гіперкальціємію, підсилює панкреатичну секрецію. S. Bloom і співавт. [20] виявили, що розвиток синдрому Вернера—Моррісона пов'язаний з ефектом дії VIP. У чотирьох хворих зареєстрували підвищений вміст VIP у сироватці крові та пухлині з острівців підшлункової залози. Ще одним переконливим фактом стало спостереження розвитку діареї у волонтерів після внутрішньовенного введення VIP [21]. Підвищений вміст VIP з розвитком WDHH syndrome спостерігали в кількох випадках бронхогенного раку легень, медулярної раку щитоподібної залози, феохромоцитоми [22].

Панкреатична віпома належить до вкрай рідкісних пухлин. На її частку припадає не більше 1 % від усіх нейроендокринних пухлин підшлункової залози. Захворюваність у загальній популяції становить 0,5—2,0 випадки на 1 млн населення на рік. Пухлини трапляються в будь-якому віці, частіше — в 40—50 років. Чоловіки та жінки хворіють з однаковою частотою. Пухлини локалізуються переважно в підшлунковій залозі (85—95 %), а також у надниркових залозах (близько 10 %), парагангліях, легенях. У підшлунковій залозі їх виявляють у ділянці хвоста (50—75 %), тіла (8—22 %), головки (11—30 %). Злоякісними вони бувають у 70—90 % випадків, з метастазами на момент діагностики — у 60—80 %. Як складову синдрому МЕН-1 ці пухлини виявлено у 6 % хворих. Діагностика ґрунтується на характерних клінічних ознаках, підвищеному рівні VIP і хромограніну А. Для візуалізації пухлин використовують КТ, сканування з аналогами соматостатину. Лікування передбачає хірургічне втручання (за можливості), використання радіоізотопних методик з аналогами соматостатину, хіміотерапію і таргетну терапію [13, 14, 23—26].

**Соматостатинома**

Соматостатинома — пухлина з δ-клітин підшлункової залози належить до вкрай рідкісних орфанних захворювань (< 0,1 випадку на 100 тис. населення на рік). Її було відкрито 44 роки тому. Виявленню цього виду пухлин передували інтенсивні дослідження в кількох лабораторіях, що мали на меті отримання факторів, які стимулювали б секрецію гормона росту гіпоталамусом. У 1968 р. L. Krulich і співавт. [27], досліджуючи фактори стимуляції гормона росту в екстракті з гіпоталамуса щурів, виявили фракцію, яка зумовлювала гальмування цього процесу. Через 5 років P. Brazeau і співавт. [28] з гіпоталамуса овець отримали ізольований пептид, який чітко спричиняв гальмування секреції гормона росту гіпофіза та деяких інших процесів в організмі. Його назвали соматостатином. Цей пептид виявлено також у центральній і периферичній нервовій системі, слизовій оболонці кишечника, δ-клітинах підшлункової залози. Вивчення ефектів дії соматостатину показало, що він пригнічує секрецію гормона росту, тиреотропіну, інсуліну, глюкагону, панкреатичного пептиду, гастрину, секретину, холецистокініну, моторику кишечника і жовчовивідних шляхів [29—31].

У 1977 р. вперше описано 2 випадки пухлин, які походили з δ-клітин острівців Лангерганса, які продукували соматостатин. Їх виявили випадково під час операції з приводу захворювання жовчного міхура [32, 33]. На підставі раніше експериментально вивчених властивостей соматостатину та узагальнення клінічних даних спостереження пухлин, які секретують соматостатин, описано клінічний синдром, характерний для цього виду патології. Його симптомами та ознаками є легкий цукровий діабет,

діарея, стеаторея, холелітіаз, диспепсія, втрата маси тіла, гіпохлоремія. Для пухлин, які локалізуються поза залозою — в ділянці фатерового сосочка, характерні переважно ознаки жовчнокам'яних розладів [13, 15, 34—36].

У літературі описано < 200 випадків соматостатиноми. Серед нейроендокринних панкреатичних пухлин її частота найменша — 1 %. Захворюваність становить 0,1—1,0 випадок на 1 млн населення на рік, за іншими даними — 1 випадок на 40 млн населення. Близько 55—60 % пухлин локалізуються в підшлунковій залозі, решта — в дванадцятипалій кишці, рідко – в тонкій. Злоякісними бувають 40—60 % пухлин, більшість з метастазами на момент діагностики. У складі МЕН-1 синдрому соматостатиноми спостерігаються в 45 % випадків. Найчастіше пухлини трапляються у віці 40—60 років, з однаковою частотою у чоловіків та жінок. Лікування соматостатиноми — хірургічне. Зі специфічних засобів використовують аналоги соматостатину (октреотид, лантреотид тощо). Звичайну медикаментозну і променеву терапію застосовують при злоякісних пухлинах [11—13, 36—39].

**АКТГома**

АКТГома — нейроендокринна пухлина, яка характеризується надмірною секрецією адренокортикотропного гормона (АКТГ) і, як наслідок, розвитком клініко-гормонального синдрому Кушинга. Її слід розглядати як варіант паранеопластичного синдрому гіперкортизолізму, коли його клініка виникає внаслідок стимуляції кори надниркових залоз АКТГ не з гіпофіза, а з джерела, розташованого в пухлинах різної локалізації (легені, кишечник, яєчники, передміхурова залоза тощо). Однією з частих локалізацій подібних пухлин є підшлункова залоза. На частку панкреатичної АКТГоми припадає 10—16 %, іноді — до 25 % від усіх випадків ендогенного паранеопластичного гіперкортицизму. Вона є дуже рідкісною пухлиною — < 1 випадку на 100 тис. населення на рік, майже завжди злоякісною та з метастазами на момент діагностики (у 99 % випадків) [14, 15, 40—43].

Клінічна картина цього виду пухлин досить характерна. До основних симптомів і ознак належать диспластичне ожиріння, матронізм, трофічні зміни шкіри, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, остеопороз, нервово-психічні розлади. Діагноз синдрому Кушинга за наявності зазначених змін не становить труднощів. Складнішим завданням є встановлення його природи: аденома гіпофіза, первинна пухлина кори надниркових залоз (глюкостерома), паранеопластичний синдром. В останньому випадку слід визначити джерело гіперсекреції АКТГ. Пухлина може траплятися в поєднанні з гастриномою і вкрай рідко — зі спадковими синдромами (МЕН-1, хвороба Гіппеля—Ліндау).

Багато АКТГом є малого розміру (2,0—2,5 см), але з наявними метастазами, переважно в печінці. У повідомленні J. Byun [42] наведено зведену характеристику семи хворих з паранеопластичним синдромом Кушинга. Всі пацієнти були жіночої статі віком від 22 да 65 років (середній вік – 46 років). Усі пухлини були злоякісними, в чотирьох випадках – з метастазами, вміст АКТГ у плазмі крові в середньому становив 391,0 пг/мл, кортизолу — 29,6 мкг/дл. В огляді E. Clark і J. Carney [44] зібрано дані про 42 випадки паранеопластичного синдрому Кушинга. У 66 % хворих він був спричинений пухлиною підшлункової залози. Відзначено незначне переважання жінок (66 %). Середній вік пацієнтів становив 39,8 року. Майже всі пухлини були злоякісними із метастазами (88 %).

Діагностика АКТГоми ґрунтується на клінічній картині та результатах гормональних досліджень (АКТГ, кортизол у плазмі крові, кортизол у сечі, слині, функціональні проби з 1 мг дексаметазону, проба Лідла). При паранеопластичному синдромі Кушинга рівень АКТГ буває особливо високим. Топічна діагностика передбачає застосування КТ, магнітно-резонансної томографії, радіоізотопного сканування. У деяких випадках визначають вміст АКТГ у крові, що відтікає від гіпофіза. Лікування цього виду пухлин за можливістю хірургічне. В неоперабельних випадках або після нерадикальних операцій застосовують інгібітори адренокортикальної секреції (мітотан, хлодитан, кетоконазол тощо) і загальноприйняті методики протипухлинної терапії. Іноді при неоперабельній пухлині або неможливості виявити джерело гіперсекреції АКТГ виконують двобічну адреналектомію для ліквідації джерела секреції глюкокортикоїдів [45—48].

**Соматотропінома**

Соматотропінома — пухлина, яка продукує фактор, що стимулює секрецію гормона росту. Вона характеризується клінічним синдромом акромегалії, подібним до такого при аденомі гіпофіза. Нормальний гіпофіз стимулюється до надлишкової продукції гормона росту, що призводить до розвитку акромегалії. Локалізація цієї пухлини ширша

порівняно з аналогічними новоутвореннями. Вона трапляється в підшлунковій залозі (30 %), легенях (50 %), тонкому кишечнику (8—10 %), надниркових залозах, заочеревинному просторі (3 %). В одному з останніх повідомлень [49] про 21 випадок частота панкреатичної локалізації становила 57 %. Ектопічна секреція фактора, що стимулює продукцію гормона росту, спостерігається менш ніж в 1 % випадку акромегалії. У 30—50 % хворих пухлина є злоякісною. У 16 % випадках вона є складовою синдрому МЕН-1. Запідозрити наявність соматотропіноми можна у хворого з акромегалією при високому рівні гормона росту і фактора, що стимулює гормон росту в плазмі, запереченні аденоми гіпофіза методом топічної діагностики, наявності парадоксальної реакції гормона росту на навантаження тиреотропним гормоном або глюкозою. Лікування пухлин хірургічне (за можливості). Для тривалого контролю рівня гормона росту застосовують аналоги соматостатину (октреотид, лантреотид) і звичайну протипухлинну терапію за показаннями [12, 13, 49—53].

**ППома**

ППома — нейроендокринна пухлина, яка секретує переважно панкреатичний поліпептид (ПП). На відміну від описаних вище новоутворень вона належить до острівцевих пухлин підшлункової залози, що не функціонують, і не супроводжується певним клінічним синдромом. Не функціонують 50—60 % нейроендокринних пухлин підшлункової залози, з них на частку ППоми припадає майже половина. ППома розвивається з одного із чотирьох типів клітин острівців Лангерганса (α, β, δ і клітини, що продукують ПП). Частка клітин, які виробляють ПП, становить < 2 % від усіх острівцевих клітин. Вони локалізуються переважно в ділянці головки залози (близько 90 %), решта — дифузно в тканині залози. Пухлини з клітин, які продукують надмірну кількість ПП, спричиняють пригнічення екзокринної функції підшлункової залози, гальмування жовчовиділення і шлункової секреції, зниження рівня соматостатину, холецистокініну, стимуляцію секреції деяких шлункових та кишкових ензимів [54—56]. Панкреатичний поліпептид першим виявив у 1968 р. J. Kimmel [57] під час отримання та очищення курячого інсуліну. Клітини, що продукують ПП, описав L. Larson у 1975 р. [58].

Пухлини з клітин, які виробляють ПП, зазвичай розглядають разом з іншими нейроендокринними панкреатичними пухлинами, що не функціонують. Вони трапляються з частотою 1—3 випадки на 1 млн населення на рік. У 60—90 % випадків бувають злоякісними. У складі синдрому МЕН-1 ППоми виявляють у 18—44 % хворих. Найчастіше пухлини трапляються у віці 40—60 років, з однаковою частотою у чоловіків та жінок. Хоча панкреатичні ППоми характеризуються надмірною секрецією ПП, що регулює низку функцій шлунково-кишкового тракту, клінічно вони не супроводжуються розвитком певного гормонального синдрому. Клініка ППоми визначається симптомами і ознаками, які частіше спостерігаються при будь-яких пухлинах, особливо досягаючих певних розмірів (мас-ефект), з порушенням гомеостазу, притаманні злоякісним новоутворенням (біль у животі, попереку, схуднення, жовтяниця, цукровий діабет, наявність пухлини, яку можна пальпувати, діарея, іноді — гастроентеральні кровотечі). У зв'язку з цим діагностика таких пухлин пізня, нерідко — при появі метастазів переважно в печінці. Специфічними біохімічними маркерами нейроендокринних пухлин і зокрема ППоми є ПП і хромогранін А. Діагностика ґрунтується на клінічній картині, результатах дослідження зазначених маркерів, використанні методів візуалізації. Лікування хірургічне (за можливості), а також традиційними засобами при злоякісних пухлинах [11, 14, 56, 59—62].

**Нейроендокринна пухлина, яка продукує холецистокінін**

Нейроендокринна пухлина, яка продукує холецистокінін (ССКома). У 1928 р. фізіолог A. Ivy і нейрохірург V. Oldberg в екстракті, отриманому зі слизової оболонки тонкого кишечника, виділили новий гормон — холецистокінін (ССК) [63]. Вивчення властивостей цього гормона показало, що він підвищує скоротливість жовчного міхура, моторику кишечника, стимулює секрецію панкреатичних ферментів та соляної кислоти шлунком, підсилює секрецію кальцитоніну, інсуліну, глюкагону, зумовлює натрійуретичний ефект у нирках, є маркером серцевої недостатності. Експресія ССК виявлена в деяких нейроендокринних пухлинах (гіпофіз, медулярний рак щитоподібної залози, феохромоцитома, гліома, астроцитома), але не такою мірою, щоб спричинити клінічні вияви [64]. У 1943 р. британські дослідники A. Harper та H. Raper [65] виявили в слизовій оболонці кишечника сполуку з аналогічними властивостями і назвали її панкреозиміном. Однак у 1960 р. E. Jorpes та V. Mutt [66] довели, що холецистокінін і панкреозимін є ідентичними сполуками.

Клінічний синдром нейроендокринної пухлини, яка супроводжувалася високим рівнем холецистокініну в плазмі крові, у 58-річної жінки з пухлиною підшлункової залози і метастазами в печінку вперше описали J. Rehfeld і співавт. в 2013 р. [67]. Діагноз нейроендокринної пухлини, яка продукує холецистокінін, був установлений за результатами дослідження зразків плазми крові у 284 хворих з різними панкреатичними нейроендокринними пухлинами. У зазначеної хворої рівень холецистокініну виявився підвищеним більш ніж у 1000 разів порівняно з нормою. Клінічно у неї спостерігалися діарея, різке схуднення, рецидивна виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, конкременти в жовчному міхурі з частими болями. Після видалення пухлини рівень холецистокініну залишався високим. Він нормалізувався після гемігепатектомії з метастазами. З огляду на виняткову рідкість цих пухлин у літературі практично відсутні детальні відомості про їхні характеристики, типові клінічні вияви, діагностичні підходи [67, 68].

**Нейротензинома**

Нейротензинома належить до рідкісного типу нейроендокринних панкреатичних пухлин. Її клінічна картина схожа на таку пухлин типу VIPоми та соматостатиноми. Крім клінічних ідентичних ознак, для цих пухлин характерний підвищений рівень вазоінтестинального пептиду, соматостатину і нейротензину. Однак учені визнали можливим класифікувати нейротензиному як окремий підвид через переважну секрецію нейротензину [69, 70]. Нейротензин — поліпептид із 13 амінокислотних залишків. Уперше отриманий R. Carraway і S. Leeman у 1973 р. [71] з мозкової тканини корів, у 1980 р. виділений з кишечника людини R. Hammer та співавт. [72].

На підставі вивчення фармакологічних характеристик нейротензину і клініки поодиноких пухлин з підвищеною секрецією цього нейропептиду описано клінічний синдром нейротензиноми: цукровий діабет, вазодилатація, ціаноз, набряки, гіпокаліємія, діарея, схуднення, припливи, пригнічення шлункової секреції. Першу операцію з приводу нейротензиноми виконав V. Holmstaedter у 1979 р. [69]. Пухлина походила з головки залози, містила переважно N-клітини, які давали позитивну цитохімічну реакцію на антитіла до нейротензину. Крім нейротензину, в пухлині виявили гастрин, глюкагон і ПП. У літературі описано поодинокі спостереження цих пухлин, переважно злоякісних. Дані про їхню поширеність, уточнені епідеміологічні, клінічні характеристики, діагностику та лікування обмежені [11, 13, 73—77].

**Пухлина, яка секретує паратгормонподібний пептид**

Пухлина, яка секретує паратгормонподібний пептид (PTHrP), супроводжується клінічним синдромом гіперпаратиреозу (гіперкальціємія, нефрокальциноз, нефролітіаз). Вона походить з підшлункової залози. PTHrP структурно схожий з паратиреоїдним гормоном (ПТГ) і має здатність активувати рецептори ПТГ у кістках і нирках. Рідкісні нейроендокринні пухлини підшлункової залози секретують PTHrP, який спричиняє розвиток гіперкальціємії, гіпофосфатемії з клінікою гіперпаратиреозу, але рівень ПТГ залишається нормальним або зниженим.

Уперше PTHrPома описана в 1987 р. До 2012 р. було відомо про 20 випадків панкреатичних пухлин із синдромом гіперсекреції PTHrP, 2 — феохромоцитоми, 5 — карциноїдів кишечника з аналогічним синдромом [78]. Поширеність цих пухлин — менше 0,1 випадку на 100 тис. населення на рік. У 85—100 % випадків вони є злоякісними з метастазами на момент установлення діагнозу. Одна з найбільших серій подібних пухлин представлена K. Kamp і співавт. (2014) [79]. Протягом 27 років під спостереженням авторів перебували 895 хворих з нейроендокринними новоутвореннями шлунково-кишкового тракту, з них у 295 пацієнтів пухлини походили з підшлункової залози. У цій групі у 10 (3,4 %) осіб верифіковано пухлини, які продукують PTHrP (4 жінки і 6 чоловіків віком від 38,3 до 61,1 року (середній вік — 50,4 року). У 9 пацієнтів були первинні злоякісні пухлини підшлункової залози, в 1 — метастатична. Метастази в печінці виявлено у 60 % хворих, у лімфовузлах — у 40 %, у кістках — у 10 %. Клінічно у хворих спостерігали анорексію, нудоту, блювання, поліурію, полідипсію, схуднення, різку слабкість. Рівень кальцію і PTHrP у плазмі крові був підвищеним порівняно з нормою в усіх хворих. Вміст паратгормона був у межах норми або нижче норми. Опис 6 подібних хворих представили A. Milanesi і співавт. [80], 5 — R. Srizajackanthan і співавт. [81]. Діагноз пухлини, яка секретує PTHrP, верифікують за підвищеним рівнем у плазмі крові кальцію та PTHrP на тлі нормального вмісту паратгормона. Лікування хворих проводять за принципами, прийнятими для нейроендокринних пухлин.

**Кальцитонінома**

Кальцитонін — поліпептидний гормон, який містить 32 амінокислотних залишки, синтезується переважно С-клітинами щитоподібної залози і разом з паратгормоном є регулятором фосфорно-кальцієвого обміну. Виробляють кальцитонін також нейроендокринні клітини іншої локалізації, зокрема в легенях та підшлунковій залозі. Пухлини, які супроводжуються надмірною секрецією кальцитоніну, називаються кальцитоніномами і трапляються надзвичайно рідко. Для них характерний клінічний синдром у вигляді профузної діареї, болю у животі, схуднення, дегідратації, гіперкаліємії, припливів. Ці ознаки не є абсолютно специфічними, оскільки спостерігаються також при інших нейроендокринних пухлинах підшлункової залози. Верифікувати діагноз при виявленій пухлині можна за високим рівнем кальцитоніну в плазмі крові, гіперкальціємією, гіперфосфатемією. Ці лабораторні показники можуть бути підставою для пошуку кальцитоніноми. Діагноз кальцитоніноми підшлункової залози встановлюють лише після заперечення медулярного раку щитоподібної залози. Підшлункова залоза є найчастішою екстратиреоїдною локалізацією цих пухлин. Частка кальцитоніноми становить близько 1 % від усіх панкреатичних нейроендокринних пухлин. Однак серед осіб з підвищеним рівнем кальцитоніну її виявляють у 9—10 % випадків. Більшість (близько 80 %) пухлин є злоякісними з метастазами на момент діагностики. Лікування проводять за принципами, прийнятими для більшості нейроендокринних пухлин підшлункової залози [82—87).

Представленим схематичним описом найвідоміших нейроендокринних пухлин підшлункової залози не вичерпується різноманіття цієї патології. У літературі є поодинокі описи пухлин з переважною секрецією еритропоетину, лютеїнізувального гормона, греліну, інсуліноподібного фактора росту II, ентероглюкагону, реніну, глюкагоноподібного пептиду I і II тощо. Дедалі більше стає відомо про пухлини зі змішаною секрецією та особливості їхніх клінічних характеристик. Останніми роками всупереч концепції одна клітина — один гормон з'явилися дані, що в одній нейроендокринній клітині можуть синтезуватися кілька гормонів і пептидів. Це дає підставу припустити появу в найближчому майбутньому нових форм нейроендокринної патології з патофізіологічними особливостями і клінічними характеристиками.

Межі журнальної публікації не дають змоги докладніше описати характеристики відомих нейроендокринних пухлин підшлункової залози, про які написано сотні статей і монографій. Завданням автора було привернути увагу колег до цієї патології і, за можливості, навести дані про історію виявлення, деякі основні характеристики та лікувальні підходи. У цій галузі клінічної медицини можна очікувати багато нових проривів і досягнень, але це, як говорили брати Стругацькі, зовсім інша історія.

*Автор заперечує конфлікт інтересів при підготовці статті.*

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Zollinger R, Ellison E. Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. Ann. Surgery. 1955;142(4):709–723.
2. Wilson S. Connell's fundusectomy, Zollinger's "dream" ulcer operation and two princes of serendip. – The Supreme Triumph the Surgeons Art (M. Zeiger, W. Shen, E. Felger eds.). Berkelley; Los Angeles: Medical Humanities Consorcium, 2013:116-133.
3. Connel F. Resection of the fundus of the stomach for peptic ulcer. Ann Surgery. 1932;96(2):200-203.
4. Eiseman B, Maynard R. A noninsulin producing islet cell adenoma associated with progressive peptic ulceration (the Zollinger–Ellison syndrome). Gastroenterology. 1956;31(3):296-304.
5. Ellison E, Wilson S. Zollinger–Ellison syndrome: Re-appraisol and evaluation of 260 registered cases. Ann Surgery. 1064;160:512-530.
6. Ellison E, Johnson J, The Zollinger–Ellison syndrome: A comprehencive review of historical, scientific and clinical consideration. Curr. Probl. Surgery. 2009;46(1):13-106.
7. Stabile B. Gastrinoma before Zollinger and Ellison. Ann Surgery. 1997;174:232-236.
8. Edkins J. On the chemical mechanism of gastric secretion. J. Phyziology (London). 1906;34:133-146.
9. Maydel E. Zur Frage des Magensekretings (= on the secretin of the stomach). Pflueges-Arch. 1913;150:390-404.
10. Gregor R, Tracy H, French J, et al. Extraction of the gastrin – like substance from a pancreatic tumor. Lancet. 1960;1:1045.
11. Warner R. Enteroendocrine tumors other than carcinoid: A review of clinically significant advances. Gastroenterology. 2005;128:1668-1684.
12. Metz D, Jonsen R. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology. 2008;135(5):1469-1492.

13. Ito T, Jagarashi H, Jensen R. Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: Advances. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012;26(6):737-753.
14. Anderson C, Bennet J. Clinical presentation and diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. Sur Oncol Clin North Am. 2016;25:363-374.
15. Fernandez C., Agaraval M, Pottakis B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: clinical snapshot. World Gastroinest Surgery. 2021;13(3):231-255.
16. Verner J, Morrison A. Islet cell tumour and syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. Am J Med. 1968;25:374-380.
17. Marks I, Bank S, Louw J. Islet-cell tumor of the pancreas with reversible water diarrhea and achlorhydria. Gastroenterology. 1967;52:695.
18. Matsumoto K, Peter J, Shultre R. et al. Watery diarrhea and hypokalemia associated with pancreatic islet cell adenoma. Gastroenterology. 1966;50:231.
19. Said S, Mutt V. Polypeptide with broad biological activity: isolation from small intestine. Science. 1970;169(951):1217-1218.
20. Bloom S, Polak J, Pearce A. Vasoactive intestinal peptide and watery-diarrhoea syndrome. Lancet. 1973;2(7819):14-16.
21. Kane M, O'Dorsio T, Krys G. Prodaction of secretory diarrhea by intravenous infusion of vasoactive intestinal polypeptide. N Engl J Med. 1983;309:1482-1485.
22. Dimitriadis G, Weickert M, Randeva H, et al. Medical management of secretory syndrome related to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer. 2016;23(9):R423-R436.
23. Smith S, Branton S, Avino A, et al. Vasoactive intestinal polypeptide secreting islet cell tumors: a 15-years experience and review of the literature. Surgery. 1998;124(6):1050-1055.
24. Ghaferi A, Chojanacki K, Long W. et al. Pancreatic VIPomas: subject review and one institutional experience. J Gastrointest Surgery. 2008;12:382-393.
25. Turaga K, Kvols L, Recent progress in the understanding, diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Cancer J Clinicians. 2011;61(2):113-132.
26. Belei O, Heredea F, Boeriu E. et al. Verner-Morrison syndrome. Literature review. Rom J Morphol Embriol. 2017;58(2):371-376.
27. Krulich L, Dharival A, McCann S. et al. Stimulatory and inhibitori effects of hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vivo. Endocrinology. 1968;83:783-790.
28. Brazeau P, Vale W, Burgus R. et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreaktive pituitary growth hormone. Science. 1973;179:77-79.
29. Unger R. Somatostatinoma. New Engl J Med. 1977;296:998.
30. Gerich J, Patton G. Somatostatin: Physiology and clinical implication. Med Clin North Am. 1978;62:375-378.
31. Reichlin S. Somatostatin, part I. New Engl. J. Med. 1983;309:1495. Somatostatin, part II. N Engl J Med. 1983;309:1556.
32. Ganda O, Weir R, Soeldner J. et al. Somatostatinoma: a somatostatin-containing tumor of the endocrine pancreas. N Engl J Med. 1977;296:963-967.
33. Larsson L, Hirch M, Holst J. et al. Pancreatic somatostatinoma clinical features and physiological implications. Lancet. 1977;309:666-668.
34. Krejs G, Orci L, Conion J. et al. Somatostatinoma syndrome. Biochemical morphologic and clinical features. N Engl J Med. 1979;301:285-291.
35. Krejs G, Collins S, McCarthy D. et al. Follow up of a patient with somatostatinoma. N Engl J Med. 1986;315:1295-1298.
36. Nesi G, Marcussi T, Rubio C, et al. Somatostatinoma: clinico-pathological features of three cases and literature review. J. Gastroenterol. Hepatoloogy. 2008;23:521-526.
37. Pipelieers D, Couturier E, Gepts W. et al. Five cases of somatostatinoma: clinical heterogenity and diagnostic usefulness of basal and tolbutamide-induced hypersomatostatinemia. J Clin Endocrinol Metab. 1983;56(6):1236-1242.
38. Williamson J, Thorn C, Spalding D. Pancreatic and peripancreatic somatostatinoma. Ann Royal Coll Surgery Engl. 2011;93(5):356-360.
39. Vianna P, Ferreira C, Flarraz-deCampos G. Somatostatinoma syndrome: A challenging differential diagnosis among pancreatic tumors. Authopsy a. Case Reports. 2013;3(1):29-37.
40. Ilias I, Torpy D, Pacak K. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years experience of The National Institute of Health. J Clin Endocr Metab. 2005;90(8):4955-66.
41. Lacroix A, Feelders R, Stratacic C. et al. Cushing's syndrome. Lancet. 2015;386:913-927.
42. Byun J, Kim S, Jeong H. et al. ACTH-producing neuroendocrine tumors of the pancreas: a case report and literature review. Ann. Hepatobiliary Pancreatic Surgery. 2017;21(1):61-65.
43. Handa R, Rahman A. Ectopic ACTH-syndrome from

metastatic pancreatic neuroendocrine tumor. Cosultant. 2017;57(8):472-474.
44. Clark E, Carney J. Pancreatic islet cells tumor associated with Cushings syndrome. Am J Surg Pathology. 1984;8(12):917-924.
45. Alexandraki K, Grossman A. The ectopic ACTH syndrome. Rev Endocr Metab Disorders. 2010;11(2):117-126.
46. Markos C, Lila C. Ectopik ACTH secretion by islett cells neuroendocrine carcinoma: a case report and review of the literature. World J Med Surgery. Case report. 2013;2:56-63.
47. Kamp K, Alwani R, Kopershoek E. Prevalence and clinical features of the ectopic ACTH syndrome in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Eur J Endocrinology. 2016;174(3):271-280.
48. Young J, Heissaguerre M, Viera-Pinto O. et al. Management of endocrine disease: Cushings syndrome due to ectopic ACTH secretion: en expert operational opinion. Eur Endocrinology. 2020;182(4):R29-R58.
49. Garby L, Caron P, Claustrat F. et al. Clinical characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of growth hormone-realising hormone (GRFH): a French Nationwide series of 21 cases. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(6):2093-2104.
50. Losa M, von Werder K. Pathophysiology clinical aspects of the ectopic GH-realising hormone syndrome. Clin Endocrinology. 1997;47:123-135.
51. Mullan M, Gagner P, Thompson N. Endocrine tumours of the pancreas: review and recent advances. ANZ J Surgery. 2001;71:475-482.
52. Gola M, Doga M, Bonadonna S. et al. Neuroendocrine tumors secreting grothw hormone-realisng hormone: pathophysiological and clinical aspects. Pituitary. 2006;9:221-229.
53. Jensen R. Endocrine tumors of gastrointestinal tract and pancreas. – Harrison Endocrinology (Jameson J ed.). Columbus,OH: McGrow-Hill Company; 2006: 367-384.
54. Brereton M, Vergary E, Zhang Q. et al. Alpha- and PP-cells: Are they the architectural cornerstones of islet structure and co-ordination. J Histochem Cytochemistry. 2015;63:575-591.
55. Geranowicz P, Warzecha Z, Dembinski A. et al. Peptide hormones of endocrine cells origin in the gut. Their discovery and physiological relevance. J Physiol Pharmacology. 2015;66:1-27.
56. Braga T, Santos-Oliveira R. PPoma review: Epidemiology, aetopathogenesis, prognosis and treatment. Diseases. 2018;6(1):8.
57. Kimmel J, Pollock H, Hazelwood R. Isolation and characterization of chicken insulin. Endocrinology. 1968;83:1323-1330.
58. Larsson L, Sundler F, Hakanson R. Immunohistochemical localization of human pancreatic polypeptide (HPP) to a population of islet cells. Cell Tissue Res. 1975;156(2):167-171.
59. Erikson B, Oberg K. PPomas and nonfunctioning endocrine pancreatic tumors: Clinical presentation, diagnosis and advances in management. Front. Gastrointest. Res. 1995;23:208-222.
60. Lamberts S, Holland L, Nobels F. Neuroendocrine tumor markers. Front. Neuroendocrinology.2001;22:309-339.
61. Kuo S, Gananadh S, Scarlett C, et al. Sporadic pancreatic polypeptide secreting tumors (PPoma) of the pancreas. World J Surgery. 2008;32:1815-1822.
62. Diez M, Tetule A, Salazar R. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Diagnosis and treatment. Ann. Gastroenterology. 2013;26:29-36.
63. Ivy A, Oldberg E. A hormone mechanism for gallblader contraction and evacuation. Am J Physiology. 1928;86:599-613.
64. Rehfeld J. Cholecystokinin – from local gut hormone to ubiquitous messenger. Front Endocrinol. (Lausanne). 2017;13(8):1-8.
65. Harper A, Raper H. Pancreozimin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extract of the small intestine. J. Physiology (London). 1943;102:115-125.
66. Jorpes E, Mutt V. Cholecystokinin and pancreosimin, one single hormone? Acta Physiol Scand. 1966;66:196-202.
67. Rehfeld J, Federspel B, Bardam L. A neuroendocrine tumor syndrome from cholcystokinin secretion. New Engl J Med. 2013;368:1165-1166.
68. Rehfeld J, Federspeil B, Agersnap M. et al. The uncovering and characterization of CCKoma syndrome in enteropancreatic neuroendocrine tumor patients. Scand. J Gastroenterology. 2016;51(10):172-178.
69. Feuler G, Helmstaedter V, Tischbirek K. et al. A multihormonal tumor of the pancreas producing neurotensin. Dig Dis Science. 1901;26(12):1125-1133.
70. Shulkes A, Boden R, Cook I. et al. Characterization of a pancreatic tumor containing vasoactive intestinal peptide, neurotensin and pancreatic polypeptide. J Clin Endocr Metab. 1984;58(1):41-48.
71. Carraway R, Leeman S. The isolation of a new hypotensive peptide neurotensin from bovine hypothalamus. J Biol Chemistry. 1973;248(19): 6854-6861.
72. Hammer R, Leeman S, Carraway R. Isolation of human

intestinal neurotensin. J Biol Chemistry. 1980;255: 2476-2480.
73. Gutnik M, Rosenqvist U, Grimelius L. et al. Report on a patient with watery diarrhoea syndrome caused bypancreatic tumor containing neurotensin, enkephalin and calcitonin. Acta Med Scand. 1980;208(1):95-100.
74. Vinik A, Glasser B. Pancreatic endocrine tumors. New York: Grune a. Straton, 1981:427.
75. Vinik A, Strodel W, Eckhauser F. et al. Somatostatinomas, PPomas, neurotensinomas. Semin Oncology. 1987;14:263-281.
76. Vinik A. Neurotensinoma. – Diffuse hormonal system and endocrine tumors syndrome (Vinik A, Terry R. eds). 2004. Ch. 10. http://www.endotext.org/guthormones/index.htm.
77. Blackbum A, Bryant M, Adrian M. Pancreatic tumors produce neurotensine. J Clin Endocr Metab. 1981;52(4):820-822.
78. Kanakis G, Kaltsas G, Granberg D. Unusual complication of a pancreatic neuroendocrine tumor presenting with malignant hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:627-630.
79. Kamp K, Feelders R, van Adrichem R. et al. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) secretion by gastroenteropancreatc neuroendocrine tumor (GEP-NETs): clinical features, diagnosis, management and follow up. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:3060-3069.
80. Milanesi A, Yu R, Wolin E. Humoral hypercalciemia of malignancy caused by parathyroid hormone-related peptide – secreting neuroendocrine tumors. Pancreatology. 2013;3(3):324-326.
81. Srizajackanthan R, McStay M, Toumparanakis C. et al. Parathyroid hormone-related peptide – secreting pancreanic neuroendocrine tumors: cases series and literature review. Neuroendocrinology. 2009;89:48-55.
82. Fleuri A, Flejou J, Molas S. et al. Calcitonin-secreting tumors of the pancreas. Pancreas. 1998;16:545-550.
83. Mullerpatan P, Joshi S, Shan R. et al. Calcitonin secreting tumor of the pancreas. Dig Surgery. 2004;21(4): 321-324.
84. Schneider R, Waldmann J, Swaid Z. et al. Calcitonin-secreting pancreatic endocrine tumors: systematic analysis of a rare tumor entity. Pancreas. 2011;40(2): 213-221.
85. Nozieres C, Chardon L, Goichot B. et al. Neuroendocrine tumors producing calcitonin: characteristics, prognosis and potential interest calcitonin monitoring during follow-up. Eur. J. Endocrinology. 2016;174(3):335-341.
86. Ucella S, Blank A, Maragliano R. et al. Calcitonin-producing neuroendocrine neoplasms of pancreas: clinicopathological study of 24 cases and review of the literature. Endocr Pathology. 2017;28:351-361.
87. Vlaemynk K, DeMan M, DeMan K. et al. Neuroendocrine tumor with diarrhea: not always the usual suspects – a case report of metastatic calcitoninoma with literature review. Acta Clin Belgica. 2021;76(3):239-243.

## РЕЗЮМЕ

**Про історію і деякі характеристики нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту. Нейроендокринні пухлини пішлункової залози. Частина 2**

***С. Й. Рибаков***

Огляд літератури присвячений аналізу численних досліджень, які 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 та біологічно активні речовини. Встановлено, що, зокрема в органах шлунково-кишкового тракту, починаючи від стравоходу і до термінальних відділів товстого кишечника, є кілька типів ендокринних клітин, які виконують зазначені функції. Найбільша їхня кількість міститься в підшлунковій залозі, антральному відділі шлунка, дванадцятипалій кишці, початковій частині 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. Детально розглянуто характеристики деяких з численних нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту в історичному і клінічному аспекті, зокрема синдром Золлінгера—Еллісона, складовими якого є пухлина, що продукує гастрин, і пептичні виразки, які постійно рецидивують унаслідок вторинної щодо гіпергастринемії гіперпродукції соляної кислоти в шлунку. Також наведено дані щодо віпоми, соматостатиноми та інших нейроендокринних пухлин, які походять із клітин підшлункової залози. Вони є рідкісними пухлинами і роз-

гляд їх після інсуліноми можна пояснити саме антагоністичним характером дії гормонів, які виробляються цими новоутвореннями.

**Ключові слова:** нейроендокринні пухлини, шлунково-кишковий тракт, синдром Золлінгера—Еллісона

## ABSTRSCT

**On the history and some characteristics of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. Neuroendocrine tumors of the pancreas Part 2**

***S. I. Rybakov***

The literature review presents the analysis of numerous studies that have formed the basis for creating ideas about the diffuse endocrine system,namely existence of the cellular accumulations and individual cells that produce various hormones and biologically active substances in addition to the main endocrine glands. Several types of endocrine cells with these functionshave been established, in particular, in the organs of the gastrointestinal tract, starting from the esophagus and up to the terminal parts of the large intestine. Most of them are contained 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 effects of the corresponding hormones. The tumors or diffuse hyperplasia of the corresponding cellsmay present morphological substrate of such syndromes. 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 Zollinger—Ellison syndrome as the most common and well-studied tumor. Glucagonoma is also considered as a neuroendocrine tumorderived 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, Zollinger—Ellison syndrome.

*Дата надходження до редакції 03.08.2021 р.*
*Дата рецензування 27.08.2021 р.*
*Дата підпису статті до друку 06.09.2021 р.*