

2. Васильчук А. Л. Атлас функціональної анатомії тонкоматеріальних тіл людини. Львів: „Каменярь”, 2003. - 648 с.
3. Васильчук А.Л. Біолокація тонкоматеріальних тіл людини. - Львів: Сполом, 2007. - 600 с. з іл.
4. Vasiľcuk Anatolij. Enioanatomie jemnohmotných tel cloveka / Monografie. – Skalica: Elena Mikúsová MM, 2009. – 1 144 s., 407 barevných obrázků.
5. Vasiľcuk Anatolij. Enioanatomický výkladový slovník. – Skalica: MM a spol., s. r. o., 2012 r. – 1 592 s.
6. Vasiľcuk Anatolij. Enioanatomický obrazový slovník. – Skalica: MM a spol., s. r. o., 2012 r. – 784 s.
7. Vasiľcuk Anatolij. Mezioborový slovník eniologie. – Skalica: MM a spol., s. r. o., 2012 r. – 400 s.
8. Vasilchuk Anatolij. The Enioanatomy of Human Subtle Bodies / Monograph. – Skalica: MM a spol., s. r. o., 2012 y. – 684 s.: il.
9. Васильчук А. Л. Еніоанатомія тонкоматеріальних тіл людини / Навчально-методичний посібник. - Львів: „Друк на потребу”, 2015. - 752 с.

Р.І. ЛІТВІНЯК

НЕКРОЛІТИЧНА МІГРУЮЧА ЕРИТЕМА

В даній оглядовій статті розглянуто особливості клінічного перебігу, патофізіології, діагностики та лікування некролітичної мігруючої еритеми.

Ключові слова: некролітична мігруюча еритема, глюкагонома, глюкагон.

В обзорной статье рассматриваются особенности клинического течения, патофизиологии, диагностики и лечения некролитической мигрирующей эритемы.

Ключевые слова: некролитическая мигрирующая эритема, глюкагонома, глюкагон.

This review is focused on clinical, pathophysiological, diagnostic and treatment features of the necrolytic migratory erythema.

Key words: necrolytic migratory erythema, glucagonoma, glucagon.

Некролітичну мігруючу еритему (НМЕ) відносять до групи облігатних паранеопластичних синдромів. Becker та його колегами у 1942 році вперше описали НМЕ у жінки із пухлиною підшлункової залози, що походила із альфа-клітин, підвищеним рівнем глюкагону та вираженою гіпоаміноацидемією. Майже через 25 років, а саме у 1966 році, встановлено гіперглікемічний потенціал такої пухлини, а у 1979 році Mallinson та співавтори вперше вжили термін «синдром глюкагономи», який описує асоціацію пухлини із альфа-клітин підшлункової залози та характерної патології шкіри – НМЕ [1].

Існує декілька теорій, які намагаються пояснити патогенез НМЕ, проте точний механізм виникнення досі невідомий. Враховуючи той факт, що елементи висипки зникають після прийому аналогів соматостатину, багато дослідників вважають, що глюкагон відіграє безпосередню роль у розвитку НМЕ. Гіперглюкагономія зумовлює ряд нутритивних порушень, а саме дефіцит епідермальних протеїнів, некролісис (як наслідок гіпоаміноацидемії), нестачу цинку, незамінних жирних кислот і генералізовану мальабсорбцію. Завдяки імунофлюоресценції та імуногістохімічному дослідженню вдалося виявити високу концентрацію глюкагону в епідермісі. При цьому білки системи комплементу чи імуноглобуліни відсутні. Таке накопичення глюкагону веде до порушень метаболічних процесів у клітині та її руйнування. Альтернативна теорія патогенезу НМЕ полягає в підвищенні рівня запальних медіаторів в епідермальному шарі шкіри, яке зумовлене зростанням концентрації глюкагону. До таких медіаторів запалення відноситься арахідонова кислота та її метаболіти. простагландини і лейкотрієни. Низький рівень альбумінів та гіпоаміноацидемія стимулюють

запальні процеси. Адже відомо, що в нормі альбумін ізолює жирні кислоти, роблячи їх недоступними для деградації до простагландинів [2-4].

НМЕ маніфестує у 70% пацієнтів з глюкагомою. Проте описані поодинокі клінічні випадки асоціації НМЕ із пухлинами іншої локалізації. Зокрема, у 2008 році Mignogna та його колеги повідомили у "New England Journal of Medicine" про 73-річного чоловіка із характерними для НМЕ симптомами. Після проведеного ряду досліджень діагностовано дрібноклітинний рак верхньої частки правої легені. При цьому жодних змін у підшлунковій залозі не виявлено [5,6].

Часто зміни на шкірі стають єдиною ознакою дебюту пухлини [5]. Висип на шкірі характеризується циклічним перебігом. Спочатку з'являються еритематозні плями рожевого кольору із розташованим по центрі тонкостінним пухирцем. Далі на місці пухирців утворюються кірки або ерозивна мокнуча поверхня. Через 1-2 тижні елементи висипу починають зникати. Цей процес має відцентровий характер, тобто по центрі утворюються ділянки пігментації, в той час як на периферії ще залишаються зони еритеми, вкриті кірками. Вогнища ураження мають тенденцію до неправильного доцентрового поширення, зливаються, формуючи спіралеподібні, кільцеподібні та дугоподібні фігури, які мають фестончасті краї. Найчастіше висип локалізується на згинальній поверхні кінцівок, великих складках шкіри, навколо рота, шкірі зовнішніх статевих органів та анальної ділянки. Часто ураження шкіри супроводжується свербіжем, інколи – болем. У третини хворих знаходять зміни на слизовій оболонці ротової порожнини, зокрема глосит, ангулярний хейліт та стоматит. Гістологічна картина характеризується паракератозом із втратою зернистого шару, некрозом, відділенням верхніх шарів епідермісу з вакуолізацією кератиноцитів та нейтрофільною інфільтрацією.

Для того, щоб повністю зрозуміти клінічну картину, принципи діагностики та лікування некролітичної мігруючої еритеми, слід зупинитися на характеристичі глюкагономи. Адже, як було згадано вище, саме із цим паранеопластичним синдромом найчастіше асоціюється НМЕ. Отже, глюкагоному відносять до острівковоклітинних пухлин підшлункової залози (або панкреатичних нейроендокринних пухлин). Панкреатичні нейроендокринні пухлини (ПНЕП) щорічно складають від 1,3% до 2,8% первинних новоутворів підшлункової залози [7]. Незважаючи на відносно низьку захворюваність ПНЕП, поширеність даної групи пухлин оцінюється у 9,9% усіх новоутворів підшлункової залози [8]. Слід відзначити важливий факт, що у переважній більшості клініки цих пухлин залишається безсимптомною і, згідно статистичних даних, одна з п'яти випадково діагностованих пухлин підшлункової залози є ПНЕП, які, у свою чергу, в 40% пацієнтів являються мимовільною знахідкою [9].

Глюкагонома зустрічається дуже рідко, близько 1 випадку на 20 млн за рік [10]. Чоловіки та жінки хворіють приблизно однаково, а пухлина найчастіше маніфестує у п'ятій декаді життя. Патолофізіологічний ефект полягає у збільшенні рівня глюкози шляхом стимулювання глюкогенезу і глюкогенолізу в печінці, тому у хворих з глюкагомою спостерігається порушення толерантності до вуглеводів і гіперглікемія, яка зазвичай є помірною. Клінічна картина характеризується, окрім НМЕ, симптомами цукрового діабету, анемією, шлунково-кишковими розладами, втратою маси тіла, схильність до тромбоемболії, психоневрологічними розладами (депресивні стани, сонливість, порушення концентрації уваги). Часто глюкагоному називають синдромом 4D: diabetes – діабет, dermatitis - дерматит, DVT (deep vein thrombosis) – тромбоз глибоких вен, depression - депресія. Доведено, що глюкагонома асоціюється із високим ризиком венозного тромбоемболізму. Тромбоз глибоких вен та легеневий емболізм зустрічаються у 10-30% пацієнтів. Встановлено, що венозний тромбоемболізм стає причиною смерті у понад 50% хворих на глюкагоному. Механізм коагулопатії до кінця незрозумілий і, на думку деяких дослідників, пов'язаний із підвищеною продукцією альфа-клітинами підшлункової залози фактора X [11].

Розміри пухлини варіюють від 2 до 25 см. Вона здебільшого локалізується у хвості підшлункової залози. На момент встановлення діагнозу у 50-80% пацієнтів виявляють метастази у печінці [12]. Глюкагонома асоціюється із значним підвищенням рівня глюкагону у

плазмі крові (>500 pg/mL, середній показник ~1,400 pg/mL), а його кількість понад 1000 pg/mL

є патогномонічним для цієї пухлини. Для візуалізації новоутвору застосовують комп'ютерну томографію органів черевної порожнини із контрастним підсиленням. Високу чутливість демонструє ендоскопічне ультразвукове дослідження. Проте золотим стандартом у діагностиці та локалізації глюкагономи залишається селективна вісцеральна ангіографія. Висока чутливість цього методу зумовлена передусім гіперваскулярністю самої пухлини. Незважаючи на те, що селективна ангіографія є інвазивним дослідженням, вона демонструє значні переваги у виявленні метастазів у печінці. Сцинтиграфія з аналогами соматостатинових рецепторів дозволяє краще локалізувати метастази, зокрема у печінці, перипанкреатичних лімфатичних вузлах, наднирниках, легенях [13].

Повертаючись до НМЕ, слід пам'ятати, що диференційну діагностику проводять із ентеропатичним акродерматитом, дефіцитом незамінних жирних кислот, пелагрою, себорейним та контактним дерматитом, екземою та пемфігусом. Ентеропатичний акродерматит (синдром Брандта, синдром Данбольта-Клосса, вроджений дефіцит цинку) - аутосомно-рецесивне порушення обміну речовин, що впливає на порушення засвоєння організмом цинку. Це захворювання проявляється у вигляді характерного периорального і акрального дерматиту, крім того часто спостерігається алопеція, діарея, ангулярний хейліт, глосит і стоматит. Проте, на відміну від НМЕ, при ентеропатичному акродерматиті пероральний прийом цинку (45 мкг 3 рази/добу) зменшує навіть виражені симптоми ураження шкіри.

Ефективна терапевтична стратегія при НМЕ полягає у зниженні рівня глюкагону, що забезпечується радикальним хірургічним видаленням пухлини (дистальна панкреатектомія). Перед операцією слід нормалізувати рівень глюкози, забезпечити адекватну нутритивну підтримку та профілактику венозних тромбозів. Призначається консервативна терапія, спрямована на зменшення симптомів ураження шкіри. При наявності метастатичного поширення захворювання призначають аналоги соматостатину тривалої дії, препарати альфа-інтерферону, цинку, підтримуючу терапію амінокислотами та незамінними жирними кислотами [14].

ЛІТЕРАТУРА

1. Mallinson CN, Bloom SR, Warin AP. A glucagonoma syndrome. *Lancet*. 1979; 115:1429-1432.
2. Oberkirchner U, Linder KE, Zadrozny I, Olivry T. Successful treatment of canine necrolytic migratory erythema (superficial necrolytic dermatitis) due to metastatic glucagonoma with octreotide. *Vet Dermatol* 2010; 21(5):510-516.
3. Jenkins DK, Mitchell JC, Manku MS. Effects of albumin on fatty acid, protein and eicosanoid levels in rat mesenteric arterial bed perfusions. *Can J Physiol Pharmacol* 1988; 66:679-682.
4. Tierney EP, Badger J. Etiology and pathogenesis of necrolytic migratory erythema: review of the literature. *MedGenMed* 2004; 6(3):4.
5. Fang S, Li S, Cai T. Glucagonoma syndrome: a case report with focus on skin disorders. *Onco Targets Ther* 2014; 7:1449-53.
6. Mignogna MD, Fortuna G, Satriano AR. Small-cell lung cancer and necrolytic migratory erythema. *N Engl J Med* 2008; 359(25):2731-2.
7. Franko J, Feng W, Yip L. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients. *J Gastrointest Surg* 2010; 14:541-548.
8. Yao JC, Eisner MP, Leary C, et al. Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:3492-3500.

9. Strosberg JR, Cheema A, Weber JM, et al. Relapse-free survival in patients with nonmetastatic, surgically resected pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of the AJCC and ENETS staging classifications. *Ann Surg* 2012; 256: 321–325.
10. Kindmark H, Sundin A, Granberg D, et al. Endocrine pancreatic tumors with glucagon hypersecretion: a retrospective study of 23 cases during 20 years. *Med Oncol* 2007; 24:330–337.
11. Teixeira RC, Nico MM, Ghideti AC. Necrolytic migratory erythema associated with glucagonoma: a report of 2 cases. *Clinics (Sao Paulo)* 2008; 63:267-270.
12. Ro C, Chai W, Yu VE, Yu R. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis and treatment. *Chin J Cancer* 2013; 32(6):312-24.
13. Castro PG, de León AM, Trancón JG, et al. Glucagonoma syndrome: a case report. *J Med Case Rep* 2011; 5:402.
14. Fang S, Li S, Cai T. Glucagonoma syndrome: a case report with focus on skin disorders. *Onco Targets Ther* 2014; 7:1449-53.

Ю.О. МАТВІЄНКО

КОСТЯНТИН ФОН ЕКОНОМО – КОРИФЕЙ ВІДЕНСЬКОЇ НЕВРОЛОГІЇ



На початку 20 століття німецькомовні дослідні та навчальні інституції домінували в європейській медичній науці. Якщо тоді неврологію не вивчали як окрему спеціальність, а лише як елемент психіатрії, кілька корифеїв сприяли розділенню цих споріднених сфер. Одним з них був барон костянтин фон економо, котрого знають головним чином за перший опис летаргічного енцефаліту, хоча водночас він заклав основи нейрофізіології сну, а також гістології та анатомії кори головного мозку. Сміливість та допитливість дослідника в науці супроводжували не менш значними досягненнями у світі авіації.

Костянтин фон Економо народився 21 серпня 1876 року в румунському місті Браїла. Його родина мала частково грецьке походження і в 1877 році переїхала до Трієста. Тоді це процвітаюче портове місто перебувало під управлінням Габсбургів і в його німецькомовних школах молодий чоловік одержав початкову освіту. Спочатку фон Економо цікавився інженерною справою, але згодом, у 1895 р. вступив на медичний факультет Віденського університету. Після його закінчення в 1901 р. він назавжди захопився австрійською гуманістичною культурою, її класичною літературою, філософією та мистецтвом.

Медичний факультет Віденського університету на початку 20 століття славився плеядою визначних клініцистів та науковців, серед яких були імена Майнерта, Нотнагеля і Більрота. Відомими представниками гістологічної школи були Теодор Майнерт, Йозеф Шаффер, Віктор Ебнер, Зигмунд Екснер і Гайнріх Оберштайнер. Будучи ще студентом, Економо навчився готувати гістологічні препарати та забарвлювати їх. Перед закінченням університету він навіть опублікував працю про особливості ультраструктури гіпофіза в птахів, а через рік після одержання медичного диплома він завершив дослідження, присвячене трактам головного мозку, що регулюють жування і ковтання.

Вже на ранній стадії своєї кар'єри молодий дослідник демонстрував особливу ретельність при виконанні експериментів на тваринах та практикуванні мікроанатомічних методик. Його прагнення досконалості в усьому визначило вибір напряму післядипломного навчання — неврологія і психіатрія. Їх освоєння включало роботу під керівництвом багатьох визначних