

59. Breslau N., Lipton R.B., Stewart W.F. et al. Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003; 60: 1308—12.
60. Lake A.E., Saper J.R., Hamel R.L. Comprehensive inpatient treatment of refractory chronic daily headache. *Headache*. 2009; 49: 555—62.
61. Saper J.R., Lake A.E. Inpatient strategies for refractory migraine. In: Shulman E.A., Levin M., Lake A.E. et al. *Refractory migraine. Mechanisms and management*. New York: Oxford University Press; 2010: 314—41.
62. Franzini A., Messina G., Leone M. et al. Occipital nerve stimulation (ONS). Surgical technique and prevention of late electrode migration. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2009; 151: 861—5.
63. Silberstein S.D., Dodick D.W., Saper J. et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*. 2012; 32: 1165—79.

Поступила 12.04.14
Received 12.04.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.153.1-008.61-02:616.37]-036.1

Красновский А.Л.¹, Григорьев С.П.¹, Золкина И.В.¹, Лошкарева Е.О.¹, Бруцкая Л.А.², Быкова Е.А.¹

БЕССИМПТОМНАЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ГИПЕРФЕРМЕНТЕМИЯ

¹Кафедра внутренних болезней ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова". 117997, Москва; ²ФГБУЗ "Центральная клиническая больница РАН". 117593, Москва, Россия

Для корреспонденции: Красновский Александр Леонидович, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней медико-биологического факультета. E-mail: alexkras758@yandex.ru

Correspondence to: Aleksandr Krasnovskiy — MD, PhD, assistant of department of internal diseases of medicobiologic faculty. E-mail: alexkras758@yandex.ru

♦ Бессимптомное повышение уровня ферментов поджелудочной железы часто приводит к ошибочному диагнозу "хронический панкреатит" и к назначению ненужного лечения. Между тем, во многих подобных случаях гиперферментемия носит доброкачественный характер. В статье описаны возможные причины панкреатической гиперферментемии у практически здоровых людей и предложен алгоритм диагностического поиска в этой клинической ситуации.

Ключевые слова: бессимптомная панкреатическая гиперферментемия; синдром Гүлло; поджелудочная железа; гиперамилаземия; макроамилаземия; амилаза; липаза; трипсин; хронический панкреатит

Krasnovskiy A.L.¹, Grigoriyev S.P.¹, Zolkina I.V.¹, Loshkareva E.O.¹, Brutsкая L.A.², Bykova E.A.¹

THE ASYMPTOMATIC PANCREATIC HYPERFERMENTATION

¹The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia

²The central clinical hospital of the Russian academy of sciences, 117593 Moscow, Russia

♦ The asymptomatic increase of level of enzymes of pancreas often results in such incorrect diagnosis as chronic pancreatitis and in prescription of unnecessary treatment. Meanwhile, in many similar cases hyperenzymemia has a benevolent nature. The article discusses possible causes of pancreatic hyperenzymemia in healthy persons. The algorithm of diagnostic search in this clinical situation is proposed.

Keywords: asymptomatic pancreatic hyperenzymemia; Gulló's Syndrome; pancreas; hyperamylasemia; macroamylasemia; amylase; lipase; trypsin; chronic pancreatitis

Повышение сывороточного уровня панкреатических ферментов обычно расценивается как проявление заболеваний поджелудочной железы, в первую очередь воспалительной или опухолевой природы, реже — как проявление патологии других органов (см. таблицу).

В последние годы исследование уровня панкреатических ферментов вошло в скрининговую панель биохимических анализов, в связи с этим все чаще случайно выявляется бессимптомная панкреатическая гиперферментемия, причем стандартные методы диагностики (сбор анамнеза, физикальное обследование, трансабдоминальное УЗИ органов брюшной полости) не выявляют какой-либо патологии, объясняющей лабораторные отклонения. Общепринятого алгоритма диагностического поиска в таких случаях на сегодня нет. В то же время результаты ряда исследований, которые легли в основу рекомендаций ведущих экспертов в области панкреатологии, могут помочь клиницисту в принятии тактических решений.

В 1978 г. A. Warshaw и K. Lee [3] описали 17 наблюдений с хронической гиперамилаземией без клинических проявлений и других признаков заболевания поджелудочной железы. В 1988 г. эта же группа авторов описала уже 117 аналогичных случаев, предполагив, что лабораторные отклонения у этих больных не связаны с патологией поджелудочной железы [4].

В 1996 г. L. Gulló (Лучио Гүлло) описал серию из 18 случаев повышения активности панкреатических ферментов (изолированное или комбинированное 2—15-кратное повышение содержания общей амилазы, панкреатической амилазы, липазы или трипсина) у практически здоровых людей. Выявленная случайно гиперферментемия явилась поводом для углубленного обследования, однако при подробном сборе анамнеза, тщательном физикальном и лабораторно-инструментальном обследовании, включавшем УЗИ и компьютерную томографию, органов брюшной полости, а также

выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), патологию, объясняющую повышение активности ферментов поджелудочной железы, выявить не удалось [5]. Проф. Гүлло продолжал наблюдение за большинством из этих пациентов с 1987 по 2006 г. и констатировал, что за этот период сохранялась персистирующая гиперферментемия в отсутствие явного заболевания поджелудочной железы или других известных причин. Автор пришел к выводу, что повышение активности панкреатических ферментов у этих больных носит доброкачественный характер, в связи с чем описанную аномалию он назвал *хронической непатологической панкреатической гиперферментемией*, или *доброкачественной панкреатической гиперферментемией*, или *синдромом Гүлло* [6]. В большинстве случаев при этом синдроме повышен уровень как минимум двух панкреатических ферментов, в остальных случаях отмечается изолированное повышение активности амилазы или липазы, чаще небольшое (в 1,5—4 раза). После стимуляции секретинном отмечается дальнейшее нарастание исходно увеличенных уровней панкреатических ферментов, при этом вирсунгов проток расширяется в той же степени, что у здоровых добровольцев без гиперферментемии. Следовательно, связать доброкачественную гиперферментемию со стенозом протоков поджелудочной железы нельзя [7].

В 2000 г. проф. Гүлло описал несколько семей, в которых минимум у двух кровных родственников, в том числе у детей, отмечалось бессимптомное повышение активности ферментов поджелудочной железы. Такое состояние он обозначил как "семейная панкреатическая гиперферментемия" [8]. Позже он описал еще 15 случаев доброкачественной панкреатической гиперферментемии у детей [9]. В этом контексте интересны результаты исследования E. Tsianos и соавт. [10]. Они измеряли уровень общей амилазы, а также изоферментов (S- и P-изоамилазы) у 92 добровольцев в Англии, разделенных на 3 этнические подгруппы

Причины панкреатической гиперферментемии с клиническими проявлениями [1, 2]

Группа состояний	Заболевания и провоцирующие факторы
Патология поджелудочной железы и других органов брюшной полости	Острый панкреатит или обострение хронического панкреатита, обструкция протока поджелудочной железы (камни, опухоли), острый холецистит, последствия эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, операции на органах брюшной полости, кардиохирургические операции, трансплантация печени, вторичный панкреатит при заболеваниях органов брюшной полости и малого таза (перфорация язвы желудка, кишечная непроходимость, мезентериальный тромбоз, перитонит, обструкция приводящей петли тонкой кишки после гастрэктомии, периапулярные дивертикулы, воспалительные заболевания кишечника, гастроэнтерит, сальпингит, внематочная беременность, эндометриоз), расслаивающаяся аневризма нисходящей аорты, травмы живота, заболевания печени (вирусные гепатиты, цирроз печени)
Злокачественные новообразования	Рак легких, яичников, щитовидной железы, толстой кишки, предстательной железы, почек, молочных желез, гемобласты
Мультисистемные заболевания	СПИД, критические состояния у реанимационных больных (в том числе различные виды шока, ацидоза, внутрисерпные кровоизлияния), острая порфирия, СКВ и другие ревматические заболевания, токсический эпидермальный некролиз, лептоспироз, саркоидоз
Заболевания других органов и другие состояния	Заболевания слюнных желез (паротит, камни протоков и опухоли слюнных желез, болезнь Шегрена), макроамилаземия и макролипаземия, почечная недостаточность (снижение клиренса ферментов поджелудочной железы), алкоголизм (острая алкогольная интоксикация), феохромоцитомы, тромбозы
Прием лекарственных препаратов	Парацетамол, кортикостероиды, азатиоприн, эфедрин, ритодрин, цитостатики, рокситромицин, циклоспорин, клозапин, пентамидин, диданозин, опиаты

Примечание. СКВ — системная красная волчанка.

пы: коренных англичан, азиатов и субьектов вест-индийского происхождения. Было выявлено, что активность сывороточной амилазы у иммигрантов выше, чем у коренных англичан. Авторы пришли к выводу, что эти различия в активности сывороточной амилазы могут быть генетически детерминированы, и назвали это состояние этнической гиперамилаземией. Они также акцентировали внимание на том, что необходимо разработать этнические нормативы во избежание диагностических и тактических ошибок.

В специально спланированном исследовании ежедневно в течение пяти последовательных дней активность панкреатических ферментов (липазы, общей амилазы, панкреатической амилазы, трипсина) определяли у 42 пациентов с диагностированным синдромом Гүлло. У всех больных отмечались выраженные колебания содержания ферментов, а у 33 (78,6%) из них в течение нескольких дней оно нормализовалось, затем вновь повышалось. Такую вариабельность Гүлло предложил рассматривать в качестве диагностического критерия доброкачественной панкреатической гиперферментемии, а ежедневное на протяжении пяти дней определение уровня соответствующих ферментов включить в план обследования таких пациентов [11].

В настоящее время готовится к печати сообщение по исследованию E. Gallassi и соавт. [12]. Они обобщили результаты 5-летнего наблюдения за 183 пациентами с доброкачественной панкреатической гиперферментемией. У 74,9% из них были повышены уровни липазы и обоих изоферментов амилазы, у 7,2% — только липазы, у 6,3% — только амилазы, причем уровень липазы повышался в большей степени. Они также констатировали существенную вариабельность активности ферментов вплоть до их временной нормализации.

В то же время Гүлло обращал внимание на тот факт, что в нескольких случаях бессимптомное повышение активности панкреатических ферментов сочеталось с синдромом Жильбера, с бессимптомным повышением уровня КФК или трансминаз в отсутствие очевидного заболевания печени. Он также наблюдал пациента с доброкачественной гиперамилаземией, у которого клинически, а также по данным УЗИ и КТ органов брюшной полости патологии поджелудочной железы выявлено не было. Спустя 8 лет в возрасте 56 лет у этого пациента развилась желтуха и был диагностирован рак поджелудочной железы. Обсуждая такие случаи, проф. Гүлло указывал, что ни подтвердить, ни опровергнуть наличие или отсутствие причинно-следственных связей между обнаруживаемой патологией и панкреатической гиперферментемией не представляется возможным. В связи с этим он предложил взять за правило наблюдение за больными с предположительно доброкачественной панкреатической гиперферментемией не менее 1—2 лет, прежде чем диагноз при отсутствии клинических и лабораторно-инструментальных данных, подтверждающих другое заболевание, может быть установлен окончательно.

R. Pezzilli и соавт. [13] показали, что хроническая бессимптомная панкреатическая гиперферментемия только в половине случаев оказывается истинно доброкачественной, т.е. не имеет под собой выявляемого морфологического субстрата. Они подробно обследовали 75 пациентов в возрасте от 19 до 78 лет, у которых минимум в течение полугодия выявлялось бессимптомное повышение активности одного или нескольких панкреатических

ферментов (критериями исключения было наличие почечной недостаточности и целиакии). План обследования включал (одно или несколько исследований): МСКТ органов брюшной полости с контрастным усилением (44 пациента), магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ — 50 пациентов), эндоскопическое УЗИ (16 пациентов). Лабораторное обследование включало клинический анализ крови, определение уровня трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), общего белка, альбумина, глобулинов, холестерина, триглицеридов, кальция, СА 19-9, а также исследование на макроамилазмию методом селективной преципитации. Хронический панкреатит диагностирован у 20 (26,7%) пациентов, у 5 (5,7%) пациентов выявлены внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли, у 3 — протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, у 2 — болезнь Крона, у 4 — хронический вирусный гепатит, у 3 — макроамилаземия, по 1 случаю — аутоиммунный панкреатит и доброкачественная киста поджелудочной железы, 2 случая — серозная цистаденома. Только в 4 случаях выявлена семейная гиперферментемия и в 31 (41,3%) — хроническая непатологическая гиперферментемия. Авторы пришли к выводу, что тактика "наблюдай и жди" при хронической бессимптомной панкреатической гиперферментемии неприемлема, необходим тщательный диагностический поиск для выявления причины, которая может быть обнаружена у большей части таких пациентов.

В исследовании A. Amodio и соавт. [14] вошло 160 пациентов (возраст $49,6 \pm 13,6$ года), у которых длительно (более полугодя) отмечалось повышение активности панкреатических ферментов в отсутствие клинических проявлений. Критерии исключения были составлены с учетом известных причин панкреатической гиперферментемии: ранее диагностированные заболевания поджелудочной железы, цирроз печени, целиакия, почечная недостаточность, эндометриоз, желчно-каменная болезнь с клиническими проявлениями, сахарный диабет, ранее выполнявшиеся эндоскопические процедуры с вовлечением Фатерова сосочка, оперативные вмешательства на желудке, двенадцатиперстной кишке или желчевыводящих путях в анамнезе, а также употребление алкоголя ≥ 40 г в день. Всем вошедшим в заключительный анализ пациентам проводилась МРТ органов брюшной полости, МРХПГ со стимуляцией секретинном. Лабораторное обследование включало определение уровня общей амилазы, панкреатической амилазы и липазы (обследовали также родственников первой степени), основных почечных и печеночных показателей, анализы на вирусные гепатиты В и С, серологические тесты на целиакию, определение уровня холестерина и триглицеридов. Изолированное повышение активности амилазы было выявлено у 59 пациентов, липазы — у одного, сочетанное повышение активности обоих ферментов — у 100 пациентов. Нормальные данные по результатам МРХПГ до введения секретина определялись у 117 (73%) пациентов, в то время как после стимуляции секретинном — только у 80 (50%). Патологические изменения, выявленные после стимуляции секретинном: кисты (4 пациента; 2,5%), диффузное расширение вирсунгова протока (31; 19,4%), сегментарное расширение вирсунгова протока (11; 6,9%), диффузное расширение мелких протоков (41; 25,6%), фокальное расширение мелких протоков (17; 10,6%), санторини-

целе (5; 3,1%), опухоли (5; 3,1%). В 14,4% случаев выявленные изменения расценены как клинически значимые, так как повлияли на тактику ведения этих больных. Так, 5 пациентов были прооперированы по поводу выявленных эндокринных опухолей (3 больших), рака поджелудочной железы (1) и внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли (1), еще 18 пациентов оставались под наблюдением в связи с выявленными внутрипротоковыми опухолями (17) или эндокринной опухолью (1). В 20% случаев изменения протоков поджелудочной железы расценены как ранние проявления хронического панкреатита. В 26 (19,5%) случаях выявлена семейная бессимптомная панкреатическая гиперферментемия, однако частота аномалий протоковой системы по результатам МРХПГ со стимуляцией секретина в этой подгруппе больных не отличалась от таковой у остальных пациентов. У 11 (6,9%) пациентов впервые были диагностированы вирусные гепатиты, почечная недостаточность или целиакия, которые могли обусловить панкреатическую гиперферментемию. Таким образом, только у половины пациентов с бессимптомной панкреатической гиперферментемией после тщательного обследования был установлен синдром Гүлло, в остальных случаях выявлялись специфические причины. По мнению авторов, результаты их исследования свидетельствуют о том, что в случаях бессимптомной панкреатической гиперферментемии необходимо выполнение МРХПГ со стимуляцией секретина, а также обследование для исключения экстрапанкреатических причин гиперферментемии. К таким же выводам пришли авторы других исследований по оценке информативности МРХПГ со стимуляцией секретина при бессимптомной панкреатической гиперферментемии [15, 16]. Тактика наблюдения с выполнением повторного УЗИ органов брюшной полости через 3—6 мес не оправдывает себя: хотя в большинстве случаев за это время не возникнет клинически значимых осложнений возможно имеющих заболевания, диагностическая ценность УЗИ спустя 3—6 мес будет минимальной.

F. Gallucci и соавт. [17] сравнили исходные и заключительные диагнозы у 51 пациента с бессимптомной гиперамилаземией (изолированной или в сочетании с гиперлипаземией). Исходно хронический панкреатит диагностировался у 31 пациента, рецидивирующий — у 13, а у 7 больных диагноз оставался неясным. Все больные обследовались минимум трижды с интервалом не менее полугода. Помимо сбора жалоб и анамнеза, всем больным проводилось лабораторное (общая амилаза, слюнная и панкреатическая изоамилазы, панкреатическая липаза, суточная амилазурия, липидный профиль, клиренс креатинина, уровень СА 19-9) и инструментальное обследование (УЗИ органов брюшной полости, в среднем по 3 исследования за период наблюдения; КТ органов брюшной полости с контрастным усилением, в 34 случаях — повторно). Кроме того, в 21 случае выполнялась ЭРХПГ, в 25 — МРХПГ, в 11 — эндоскопическое УЗИ. У всех больных указанные инструментальные исследования не выявили какой-либо клинически значимой патологии. Заключительные диагнозы распределились следующим образом: слюнная гиперамилаземия — 13 (25,4%) случаев, макроамилаземия — 18 (35,2%), доброкачественная панкреатическая гиперамилаземия — 20 (39,2%). Критерии диагностики доброкачественной панкреатической гиперамилаземии соответствовали описанным ранее Гүлло. Диагноз слюнной гиперамилаземии выставлялся в случае повышения активности общей амилазы сыворотки в основном за счет слюнной изоамилазы (60%). В таком случае авторы рекомендуют направлять пациента на консультацию к стоматологу, выполнение УЗИ и/или скинтиграфии слюнных желез для поиска причины (сиалолитиаз, опухоли слюнных желез, паротит, синдром Шегрена). Макроамилаземия констатировалась при повышении общего уровня амилазы при нормальном уровне липазы и нормальной или сниженной амилазурии (норма 400—600 Ед/л) в сочетании со снижением соотношения клиренс амилазы/клиренс креатинина менее 1%.

Макроамилаземия представляет собой состояние, при котором в крови циркулируют комплексы нормальной сывороточной амилазы с белками или углеводами (возможно также наличие полимерных форм ферментов или аномальной амилазы, однако существование таких форм не доказано). Следует также сказать, что в литературе встречаются упоминания макролипаземии [18, 19]. Клинические проявления могут отсутствовать, иногда возможны боли в животе. В 1964 г. P. Wilding и соавт. [20] описали клинику у пациента с длительной бессимптомной гиперамилаземией, которую объяснили связыванием амилазы сывороточными глобулинами. Затем J. Verk и соавт. [21] опубликовали данные, полученные при наблюдении за тремя пациентами с таким же феноменом, и предложили термин "макроамилаземия". Эта патология подробно описана в обзоре Н.Б. Губергрица и соавт. [22]. Данное состояние возникает вследствие появления в кро-

вотоке активных в ферментном отношении макромолекулярных комплексов белков или углеводов с амилазой (преимущественно слюнной, S-амилазой). Чаще всего макроамилаза — это комплекс амилазы с высокомолекулярным белком, обычно IgA, реже IgG. Эти комплексы вследствие большого размера плохо фильтруются почками и задерживаются в кровотоке. Частота макроамилаземии, по данным разных авторов, колеблется от 0,4% у здоровых людей до 8,4% у пациентов с гиперамилаземией. Выделяют три типа макроамилаземии. Тип 1 — устойчивая гиперамилаземия, высокое содержание макроамилазного комплекса в сыворотке и снижение уровня амилазы в моче; тип 2 — также гиперамилаземия, незначительное снижение уровня амилазы в моче, соотношение макроамилазы и обычной амилазы в сыворотке гораздо меньше, чем при макроамилаземии типа 1; тип 3 — нормальная активность амилазы в сыворотке, моче, а также низкое соотношение макроамилазы и обычной амилазы в сыворотке. Простым и доступным методом диагностики макроамилаземии является определение соотношения клиренсов амилазы (Ка) и креатинина (Кк). Для этого определяется концентрация креатинина и амилазы в суточной моче, а также креатинина и амилазы в крови (анализ сдаётся утром натощак).

Показатель вычисляются по следующей формуле:

$$Ka/Kk = A \text{ мочи} / A \text{ крови} \cdot K \text{ крови} / K \text{ мочи} \cdot 100\%,$$

где А мочи — уровень амилазы в моче; А крови — уровень амилазы в крови; К мочи — уровень креатинина в моче; К крови — уровень креатинина в крови. Нужно обратить особое внимание на то, чтобы единицы измерения каждого показателя в моче и крови были приведены в соответствие. Снижение соотношения клиренсов амилазы и креатинина менее 1% при сохранной функции почек с высокой вероятностью подтверждает диагноз макроамилаземии, для других форм гиперамилаземии характерно повышение этого соотношения более 1% (в пределах нормы, 1—4% или выше нормы).

С целью демонстрации возможностей верификации причины панкреатической гиперферментемии приводим наше наблюдение за 28-летним пациентом, у которого во время обследования перед операцией по поводу искривления перегородки носа была случайно выявлена изолированная гиперамилаземия, вследствие чего пациенту отказали в выполнении операции до выяснения причин повышения активности амилазы. Хорошее самочувствие, отсутствие сопутствующих заболеваний или привычных интоксикаций, отклонений при физикальном обследовании, нормальные результаты лабораторных тестов, кроме амилазы, а также отсутствие патологии по данным УЗИ органов брюшной полости не проясняли ситуацию. При повторном обследовании уровень альфа-амилазы в крови 360 Ед/л, в моче — 200 Ед/л, концентрация креатинина в крови 80 мкмоль/л, в моче — 17,7 ммоль/л (что равно 17 700 мкмоль/л — перевод в те же единицы измерения, в которых указан креатинин в крови). Соотношение Ка/Кк у нашего пациента составило:

$$Ka/Kk = (200/360) \cdot (80/17700) \cdot 100\% = 0,26\%.$$

На основании указанных выше данных был поставлен диагноз макроамилаземии типа 1, что в отсутствие других отклонений и заболеваний не является противопоказанием для выполнения планового оперативного вмешательства.

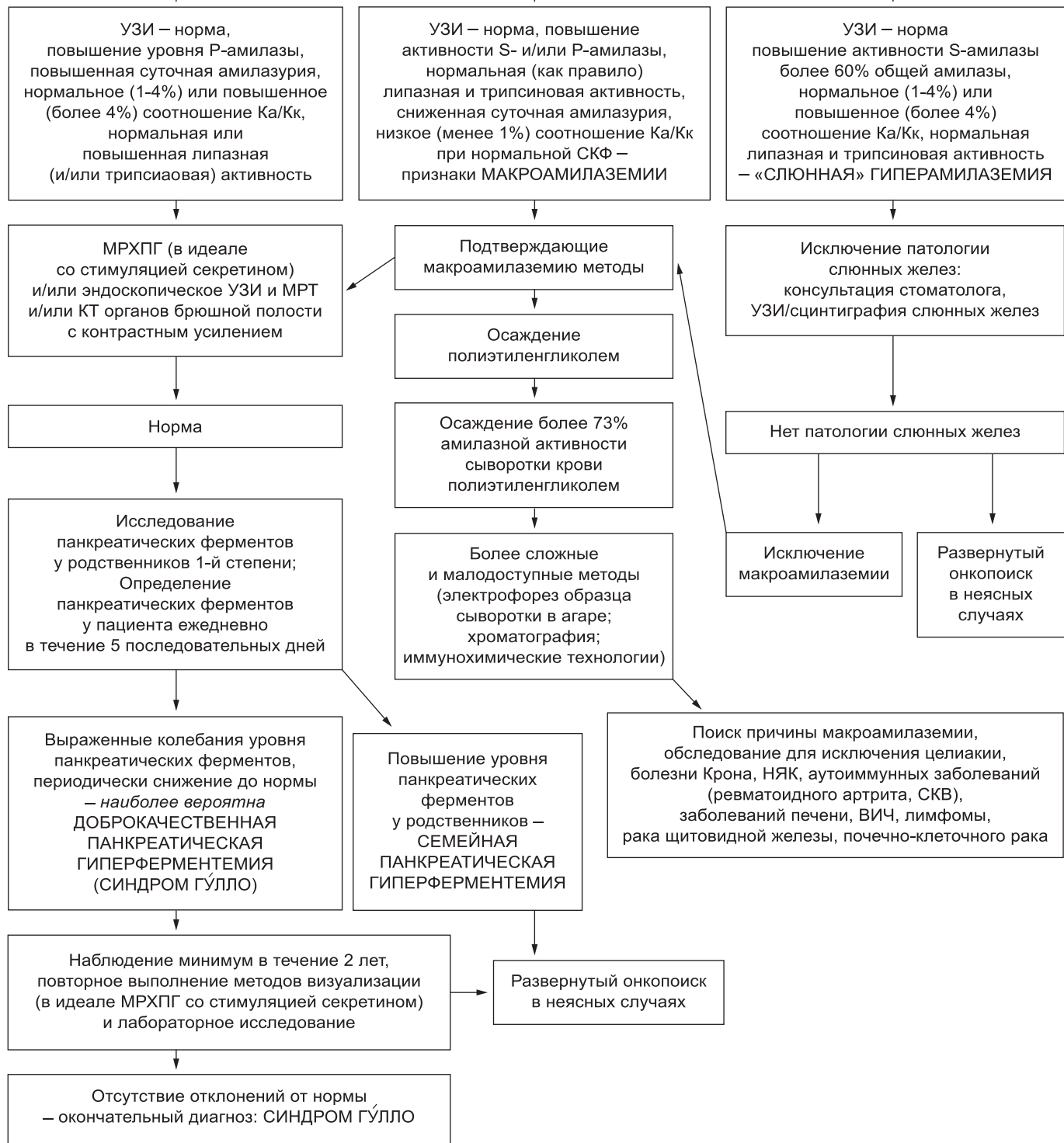
Случай длительного (12 лет) наблюдения за пациенткой, страдавшей макроамилаземией, описан Д.И. Абдулганиевой и соавт. [23]. Диагноз был установлен на 5-й год стабильного повышения активности амилазы, однако даже после этого пациентка продолжала периодически проходить обследование и лечение по поводу хронического панкреатита, что привело к развитию анафилактического шока на фоне введения ненужного ей препарата (контрикала). Таким образом, своевременная постановка правильного диагноза у больных с бессимптомными лабораторными отклонениями на самом деле может оказать существенное влияние на их дальнейшее обследование, лечение и благополучие.

К сожалению, снижение отношения клиренсов амилазы и креатинина встречается не только при макроамилаземии, аналогичные изменения наблюдаются также при гиперамилаземии S-типа. Кроме того, макроамилаземия типов 2 и 3 может не сопровождаться изменением клиренса амилазы и ее содержания в моче. Поэтому для достоверного диагноза макроамилаземии необходимы дополнительные обследования. Для диагностики макроамилаземии используют хроматографию — диалитическую, ускоренную жидкостную, тонкослойную, ультрацентрифугирование, электрофорез, изоэлектрическое фокусирование, осаждение полиэтилентерфталатом, оценку тепловой чувствительности амилазы, иммунологические методы (реакция с моноклональными антителами, использование антисыворотки к иммуноглобулинам — компонентам макроамилазного комплекса). Наибо-

БЕССИМПТОМНАЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ГИПЕРФЕРМЕНТЕМИЯ

УЗИ органов брюшной полости, клинический анализ крови, мочевины, креатинина, расчет СКФ, ЩФ, ГГТП, билирубин общий и прямой, АЛТ, АСТ, общий белок, альбумин, глобулины, липидный профиль, HBsAg, anti-HCV, CA 19-9, антитела к тканевой транслугтаминазе (IgA и IgG)

Изоферменты амилазы, активность липазы (\pm трипсина) сыворотки крови, суточная амилазурия, соотношение Ка/Кк



Диагностический алгоритм при бессимптомной панкреатической гиперферментемии.

лее простыми и быстрыми методами диагностики макроамилаземии являются электрофорез и тест с полиэтиленгликолем [22]. К сожалению, в доступных нам лабораториях ни один из перечисленных выше тестов не выполняется. По всей видимости, с аналогичной проблемой сталкиваются как отечественные [23], так и зарубежные клиницисты [17], поэтому макроамилаземия часто констатируется только на основании отсутствия клинических проявлений в сочетании со снижением отношения клиренсов амилазы и креатинина. В то же время нужно помнить о том, что макроамилаземия иногда может сосуществовать с заболеваниями поджелудочной железы [22]. Поэтому подозрение на макроамилаземию не отменяет необходимость дальнейшего обследования пациента для исключения патологии поджелудочной железы и для поиска других возможных причин макроамилаземии (целиакии, болезни Крона, НЯК, ревматоидного артрита, СКВ, заболеваний печени, ВИЧ, лимфомы, рака щитовидной железы, почечно-клеточного рака; кроме того, макроамилаземия нередко ассоциирована с синдромом Жильбера) [2, 17].

Наконец, нельзя забывать о том, что бессимптомная гипер-амилаземия может быть проявлением паранеопластического синдрома или эктопической продукции амилазы (чаще S-типа) злокачественными опухолями. Так, описана продукция амилазы опухолями легких, при миеломной болезни, феохромоцитоме и других опухолях (см. таблицу) [24]. В связи с этим в диагностически неясных случаях панкреатической гиперферментемии следует рассмотреть вопрос о проведении развернутого онкопоиска.

На основании данных литературы [2, 5, 14, 17, 22, 24, 25] предлагаем алгоритм диагностики при бессимптомном повышении уровня ферментов поджелудочной железы (см. рисунок). На первом этапе необходимо выполнение скрининговых лабораторных тестов для исключения гепатитов, целиакии, почечной недостаточности в качестве причин повышения уровня панкреатических ферментов. Увеличение содержания СА 19-9 повышает настороженность относительно возможного рака поджелудочной железы, для исключения выраженных структурных изменений поджелудочной железы выполняется УЗИ органов брюшной полости. Одновременно определяется уровень общей амилазы, S- и P-изоамилазы, липазы и трипсина, а также суточная экскреция амилазы с мочой с расчетом отношения клиренса амилазы и клиренса креатинина. В случае изолированной гипер-амилаземии за счет слюнной фракции необходимо исключение патологии слюнных желез. В связи с тем что изолированное повышение активности S-амилазы может не сопровождаться возрастанием амилазурии и уменьшением соотношения клиренсов амилазы и креатинина, после исключения патологии слюнных желез необходимо обследование для диагностики возможной макроамилаземии, а также выполнение развернутого онкопоиска, так как часто гиперамилаземия в рамках паранеопластического синдрома представлена S-амилазой.

Снижение суточной амилазурии в сочетании с уменьшением соотношения клиренсов амилазы и креатинина при отсутствии жалоб и других отклонений при обследовании позволяет диагностировать макроамилаземию. Дальнейший диагностический поиск в этом случае зависит от возможностей лабораторного обследования для подтверждения макроамилаземии и выявления заболеваний, ассоциированных с развитием макроамилаземии. Кроме того, наличие макроамилаземии не исключает сопутствующего заболевания поджелудочной железы, поэтому независимо от того, подтверждена макроамилаземия или нет, показано продолжение инструментального обследования.

При повышенной амилазурии в сочетании с нормальным отношением клиренсов амилазы и креатинина у больных с панкреатической гиперферментемией необходимо детальное обследование поджелудочной железы. Наиболее чувствительным методом является МРХПГ со стимуляцией секретинном, при невозможности выполнения этого метода может применяться эндоскопическое УЗИ или КТ с контрастированием. Рекомендуется исследование уровней ферментов поджелудочной железы у родственников первой степени для выявления семейной панкреатической гиперферментемии, а также ежедневное определение уровня панкреатических ферментов у пациента на протяжении пяти последовательных дней. При отсутствии структурной патологии поджелудочной железы по результатам инструментальных исследований в сочетании с выраженными колебаниями активности панкреатических ферментов день ото дня наиболее вероятным становится диагноз доброкачественной панкреатической гиперферментемии (синдром Гүлло). Если в течение 2-летнего периода наблюдения при повторных лабораторных и инструментальных обследованиях другой патологии не выявлено, диагноз синдрома Гүлло становится окончательным.

22. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Загореко Ю.А. Макроамилаземия — безобидное заблуждение или опасное незнание? *Сучасна гастроентерологія*. 2006; 32(6): 93—9.
23. Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х., Черемина Н.А., Хафизова А.Х. и др. Всегда ли гиперамилаземия связана с хроническим панкреатитом? *Практическая медицина*. 2011; 55(7): 157—9.

REFERENCES

1. Siegenthaler W., ed. *Differential Diagnosis in Internal Medicine: From Symptom to Diagnosis. 1st English Ed.* Stuttgart; New York: Thieme; 2007.
2. Frulloni L., Patrizi F., Bernardoni L., Cavallini G. Pancreatic hyperenzymemia: clinical significance and diagnostic approach. *JOP*. 2005; 6(6): 536—51.
3. Warshaw A.L., Lee K.H. Macroamylasemia and other chronic non-specific hyperamylasemias: chemical oddities or clinical entities? *Am. J. Surg.* 1978; 135(4): 488—93.
4. Warshaw A.L., Hawboldt M.M. Puzzling persistent hyperamylasemia, probably neither pancreatic nor pathologic. *Am. J. Surg.* 1988; 155(3): 453—6.
5. Gullo L. Chronic nonpathological hyperamylasemia of pancreatic origin. *Gastroenterology*. 1996; 110(6): 1905—8.
6. Gullo L. Benign pancreatic hyperenzymemia. *Dig. Liver Dis.* 2007; 39(7): 698—702.
7. Gullo L., Ventrucci M., Barakat B., Migliori M., Tomassetti P., Pezzilli R. Effect of secretin on serum pancreatic enzymes and on the Wirsung duct in chronic nonpathological pancreatic hyperenzymemia. *Pancreatology*. 2003; 3(3): 191—4.
8. Gullo L. Familial pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas*. 2000; 20(2): 158—60.
9. Gullo L., Migliori M. Benign pancreatic hyperenzymemia in children. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166(2): 125—9.
10. Tsianos E.B., Jalali M.T., Gowenlock A.H., Braganza J.M. Ethnic 'hyperamylasaemia': clarification by isoamylase analysis. *Clin. Chim. Acta*. 1982; 124(1): 13—21.
11. Gullo L. Day-to-day variations of serum pancreatic enzymes in benign pancreatic hyperenzymemia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5(1): 70—4.
12. Galassi E., Birtolo C., Migliori M., Bastagli L. et al. A 5-year experience of benign pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas*. 2014 Apr 16. [Epub ahead of print].
13. Pezzilli R., Morselli-Labate A.M., Casadei R., Campana D. et al. Chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia is a benign condition in only half of the cases: a prospective study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2009; 44(7): 888—93.
14. Amodio A., Manfredi R., Katsotourchi A.M., Gabbriellini A. et al. Prospective evaluation of subjects with chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107(7): 1089—95.
15. Testoni P.A., Mariani A., Curioni S., Giussani A. et al. Pancreatic ductal abnormalities documented by secretin-enhanced MRCP in asymptomatic subjects with chronic pancreatic hyperenzymemia. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104(7): 1780—6.
16. Donati F., Boraschi P., Gigoni R., Salemi S. et al. Secretin-stimulated MR cholangio-pancreatography in the evaluation of asymptomatic patients with non-specific pancreatic hyperenzymemia. *Eur. J. Radiol.* 2010; 75(2): e38—44.
17. Gallucci F., Buono R., Ferrara L., Madrid E. et al. Chronic asymptomatic hyperamylasemia unrelated to pancreatic diseases. *Adv. Med. Sci.* 2010; 55(2): 143—5.
18. Bode C., Riederer J., Brauner B., Bode J. C. Macrolipasemia: a rare cause of persistently elevated serum lipase. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85(4): 412—6.
19. Oita T., Yamashiro A., Mizutani F., Tamura A. et al. Simultaneous presence of macroamylase and macrolipase in a patient with celiac disease. *RinshoByori*. 2003; 51(10): 974—7.
20. Wilding P., Cooke W.T., Nicholson G.I. Globulin-bound amylase: a cause of persistently elevated levels in serum. *Ann. Intern. Med.* 1964; 60(6): 1053—9.
21. Berk J.E., Kizu H., Wilding P., Searcy R.L. Macroamylasemia: a newly recognized cause for elevated serum amylase activity. *N. Engl. J. Med.* 1967; 277(18): 941—6.
22. Gubergrits N.B., Lukashevich G.M., Zagoreko Yu.A. Macroamylasemia: is it harmless delusion or dangerous ignorance? *Сучасна гастроентерологія*. 2006; 32(6): 93—9. (in Ukrainian)
23. Abdulganiyeva D.I., Odintsova A.Kh., Cheremina N.A., Khafizova A.Kh. et al. Whether always the hyperamylasemia is consequence of chronic pancreatitis? *Prakticheskaya meditsina*. 2011; 55(7): 157—9. (in Russian)
24. Crook M.A. Hyperamylasaemia: don't forget undiagnosed carcinoma. *Ann. Clin. Biochem.* Published online before print November 5, 2013, doi: 10.1177/0004563213510490
25. Mariani A. Chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia: is it a benign anomaly or a disease? *JOP*. 2010; 11(2): 95—8.