

Клиническое наблюдение семейной доброкачественной панкреатической гиперферментемии

Е. Ю. Губская¹, Н. Б. Губергриц², А. Е. Клочков², Т. С. Альянова¹, П. Г. Фоменко²

¹Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца (г. Киев),

²Донецкий национальный медицинский университет (г. Лиман)

Ключевые слова: гиперферментемия, причины, диагностика, алгоритм обследования, синдром Гюло

Введение. Расширение возможностей лабораторной диагностики привело к тому, что в последнее время врачам общей практики — семейной медицины, терапевтам и гастроэнтерологам все чаще приходится встречаться со случаями бессимптомного повышения активности сывороточной амилазы, панкреатической изоамилазы, липазы и трипсина (изолированно или в комбинациях). В таких клинических ситуациях перед врачом остро встает вопрос, следует ли считать панкреатическую гиперферментемию биохимическим маркером субклинического течения какого-то заболевания или наоборот — доброкачественным состоянием, не требующим коррекции [1, 5, 15, 18]. Такие изменения концентрации ферментов поджелудочной железы (ПЖ) при отсутствии активных жалоб — важные клинические находки, требующие дальнейшего всестороннего обследования пациентов.

Понятно, что повышение уровня ферментов ПЖ чаще всего ассоциируется с патологией органов пищеварения — заболеваниями самой ПЖ, желчевыводящих путей, печени, двенадцатиперстной кишки, целиакией, болезнью Уиппла. Несколько реже аналогичные лабораторные изменения выявляют при поражении слюнных желез, почечной недостаточности, злокачественных новообразованиях легких, почек, щитовидной железы, ВИЧ/СПИДе и т. д. [1–3].

Разнообразие причин гиперамилаземии и гиперлипаземии связано с их продукцией не только ацинарными клетками ПЖ, но и другими тканями. Так, выделяют два изофермента амилазы крови: панкреатическую (Р-изоамилазу) и слюнную (S-изоамилазу). Повышение показателей амилазы в биологических жидкостях возможно при широком круге заболеваний: от панкреатита, паротита до внепочечной беременности и феохромоцитомы [21].

Липаза синтезируется в ПЖ, желудке, кишечнике, головном мозге; ее активность обнаруживают в слюне [21].

Причины повышения показателей амилазы и липазы крови представлены на рис. 1 и 2.

Трипсин является панкреатоспецифическим ферментом, т. е. он продуцируется только ацинарной



Рис. 1. Диагностическое значение изоферментов альфа-амилазы при различных заболеваниях [21].

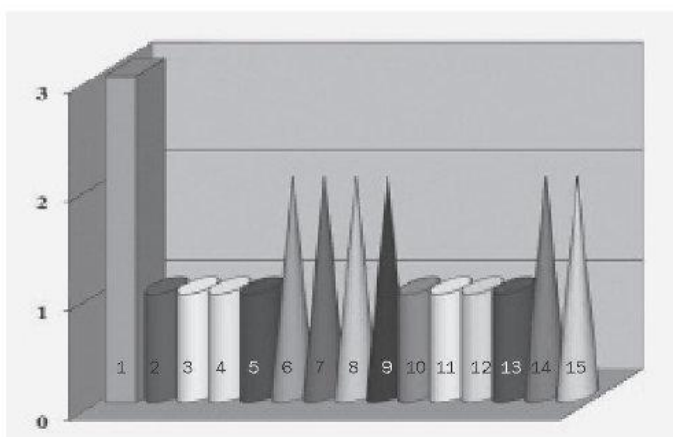


Рис. 2. Активность липазы крови при различных заболеваниях [21]; 1 — норма, 2 — две нормы, 3 — три нормы.

тканью ПЖ. Однако в последнее время панкреатоспецифичность трипсина ставится под сомнение, так как изменение его показателей возможно при патологии желчных путей, хронической почечной недостаточности, гиперкортицизме. Все же можно предположить, что при хронической почечной недостаточности нарушено выведение фермента с накоплением в крови, а при гиперкортицизме происходит чрезмерная стимуляция панкреатической секреции [21].

Однако иногда повышение активности панкреатических ферментов является бессимптомным. В этих случаях поиск причины гиперферментемии чрезвычайно сложен. Диагностика и дифференциальная диагностика требуют большого количества обследований и динамического наблюдения. Данная проблема обсуждается практически на каждой встрече Европейского клуба панкреатологов. Так, на одной из встреч Клуба (2008 г., Польша) клиническому значению умеренного повышения активности амилазы и липазы крови неясной этиологии были посвящены несколько работ. P. Dite et al. (Чехия) при тщательном обследовании 40 пациентов с умеренной гиперамилаземией (показатель был повышен не более чем в 3 раза), которая длилась более года, в 11 случаях диагностировали патологию ПЖ. В частности, при проведении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии изменения протоковой системы железы были выявлены у 3 больных, а с помощью эндосонографии изменения структуры паренхимы — у 5 больных. Таким образом, 8 больным был установлен диагноз хронический панкреатит (ХП). У одного больного ХП был аутоиммунным, у другого — выявлена мутация *CFTR* (гена кистозного фиброза), т. е. панкреатит был наследственным. У 1 больного диагностирован доброкачественный папиллостеноз, у 1 — *pancreas divisum*, у 1 — макроамилаземия. В 62,5% случаев оказалась повышенной активность Р-изоамилазы крови. Авторы сделали вывод о необходимости исследования изоферментов амилазы в крови при неясной гиперамилаземии, так как повышение активности панкреатического изофермента в большинстве случаев указывает на патологию ПЖ. Кроме того, при неясной и длительной гиперамилаземии необходимо проведение как эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, так и эндосонографии. На этой же встрече Клуба была представлена еще одна работа, посвященная длительной неясной гиперферментемии. L. Szako et al. (Венгрия) более полугода наблюдали 5 больных с выраженными гиперамилаземией и гиперлипаземией (больше 5 норм). Ни в одном случае диагноз установлен не был, однако в течение периода наблюдения никаких отчетливых проявлений заболевания или осложнений не развилось. Больным проводили лечение ингибиторами протонной помпы, эрадикационными средствами, однако никакого влияния на показатели ферментов крови лечение не оказало. Авторы считают, что следует иметь в виду возможность длительной бессимптомной панкреатической гиперферментемии, не создающей опасности для здоровья. Такие больные подлежат только наблюдению, но не лечению [13].

Впервые серия случаев персистирующей бессимптомной гиперферментемии у практически здоровых лиц описана итальянским исследователем-интернистом Lucio Gullo в 1996 г. Он же предложил термин «доброкачественная панкреатическая гиперферментемия» [1, 10]. До сих пор во всем мире было зафиксировано около 240 случаев синдрома Гулло [12]. Дальнейшие исследования позволили выделить семейную панкреатическую гиперферментемию, которая встречается в 4,0–19,5% всех случаев бессимптомного доброкачественного повышения активности ферментов ПЖ [11, 16]. Синдром Гулло может сочетаться с синдромом Жильбера, бессимптомным повышением креатинфосфокиназы, трансаминаз [1, 10].

R. Pezzilli et al. (2009) [7] 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 полугода выявлялось бессимптомное повышение активности одного или нескольких панкреатических ферментов (критериями исключения были наличие почечной недостаточности и целиакии). План обследования включал (одно или несколько исследований): мультиспиральную компьютерную томографию органов брюшной полости с контрастным усилением (44 пациента), магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (50 пациентов), эндоскопическое ультразвуковое исследование (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 макроамилаземию методом селективной преципитации. ХП диагностирован у 20 (26,7%) пациентов, у 5 (6,7%) пациентов выявлены внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли, у 3 — протоковая аденокарцинома ПЖ, у 2 — болезнь Крона, у 4 — хронический вирусный гепатит, у 3 — макроамилаземия, у 1 — аутоиммунный панкреатит, 2 случая — серозная цистаденома. Только в 4 случаях выявлена семейная гиперферментемия и в 31 (41,3%) случае — 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 [7].

Доброкачественная панкреатическая гиперферментемия является диагнозом исключения и требует от врача проведения глубокого поиска других возможных причин бессимптомного повышения активности ферментов ПЖ в биологических жидкостях.

В настоящее время не существует общепринятого алгоритма обследования лиц с установленным повышением активности сывороточной амилазы, панкреатической изоамилазы, липазы и трипсина (изолированно или в комбинациях) при отсутствии у них

симптомов органического заболевания. Однако, учитывая данные литературы, А. Л. Красновским и соавт. (2014) был предложен алгоритм обследования таких пациентов (рис. 3) [1]. Предпочтение отдается скрининговым неинвазивным лабораторным

и инструментальным тестам, которые позволяют исключить наиболее частые причины повышения активности ферментов ПЖ. Особенно тщательно необходимо проводить скрининг возможной онкологической патологии.



Рис. 3. Диагностический алгоритм при бессимптомной панкреатической гиперферментемии (по А. Л. Красновскому с соавт., 2014 [1]).

Таблица 1

Результаты обследования пациентов с бессимптомным повышением активности ферментов ПЖ в биологических жидкостях и подозрением на наличие у них синдрома Гулло (по А. А. Красновскому с соавт., 2014 [1])

Автор, год	Количество наблюдавшихся лиц	Выявление органической патологии	Подтверждение диагноза синдрома Гулло	Установление семейной панкреатической гиперферментемии
L. Gullo et al., 2009 [14]	63	6 (9,5%)	57 (90,5%)	Не проводилось
R. Pezilli et al., 2009 [7]	75	38 (50,7%)	37 (49,3%)	3 (8,1%)
A. Mariani, 2010 [15]	75	37 (49,3%)	38 (50,7%)	2 (5,3%)
A. Amodio et al., 2012 [18]	160	80 (50,0%)	80 (50,0%)	26 (32,5%)
M. Di Leo et al., 2013 [9]	55	23 (41,8%)	32 (58,2%)	Не проводилось

Соблюдение такого алгоритма помогает выявлять органическую патологию, которая проявляется бессимптомным повышением активности ферментов ПЖ, и исключить синдром Гулло (табл. 1).

Таким образом, тщательное обследование пациентов позволяет определить у них наличие органической патологии и соответственно их эффективно лечить. Полученные результаты также показывают низкую частоту синдрома Гулло в популяции.

Учитывая редкость указанного состояния, даже описание единичного клинического случая семейной панкреатической гиперферментемии представляет значительную научную и практическую ценность. В Украине подобные случаи ранее описаны не были.

Клинический случай. В январе 2016 г. к врачу-гастроэнтерологу обратилась 40-летняя пациентка К. с жалобами на ощущение жжения, привкус кислого и горького во рту, тяжесть в эпигастрии после еды, периодическую тошноту, резкую общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что за период болезни с 2013 г. было выполнено 3 неудачные попытки эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). На момент обращения пациентка принимала декслансопразол, фамотидин, домперидон, мебеверин, препараты урсодезоксихолевой кислоты и валерианы в связи с лечением функциональной диспепсии (*H. pylori*-ассоциированная), билиарной диспепсии.

Анамнез жизни без особенностей. Аллергологический анамнез неотягощен. Сбор семейного анамнеза позволил выявить, что отец больной страдает пептической язвой луковицы двенадцатиперстной кишки.

Объективное состояние на момент обращения: кожа и видимые слизистые оболочки обычного цвета, чистые. Язык — чистый. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. Отрезки толстой кишки обычных свойств. Печень у края реберной дуги, безболезненна.

Другие органы и системы — без особенностей.

Установлен предварительный диагноз: функциональная диспепсия, *H. pylori*-ассоциированная (состояние после 3 неудачных эрадикаций *H. pylori*-инфекции). Билиарная диспепсия.

Однако позже при гистологическом исследовании слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* выявлено не было (см. ниже).

На фоне назначенного в соответствии с установленным диагнозом лечения (пробиотики, обволакивающие средства, спазмолитики) общее состояние — с положительной динамикой, удовлетворительное при повторном плановом осмотре.

При оценке результатов назначенных анализов было выявлено повышение активности альфа-амилазы крови до 156,1 Ед/л (норма — до 100 Ед/л), хотя другие лабораторные показатели — общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, аланин-, аспартат-аминотрансфераза, билирубин, ГГТП, глюкоза крови — не отличались от нормы.

С учетом выявленных лабораторных изменений было начато дополнительное обследование пациентки с целью исключения у нее органической патологии.

Согласно рекомендованному алгоритму обследования пациентов с бессимптомной панкреатической гиперферментемией (рис. 3) [1] было выполнено УЗИ органов брюшной полости, повторный общий анализ крови, определение уровня мочевины, креатинина, ЩФ, повторно — ГГТП, билирубин и фракции, липидный профиль. Патологических результатов при этом выявлено не было. Маркеры вирусных гепатитов В и С (HBsAg и anti-HCV) были отрицательные, онкомаркеры (CA 19-9, CEA) — в пределах нормы. Также было исключено наличие патологии щитовидной железы (УЗИ щитовидной железы, T₃, T₄, ТТГ).

Оценивая результаты обследований, было установлено повышение уровня хромогранина А до 157 нг/мл при референтных значениях показателя 27,0–94,0 нг/мл. Хромогранин А является онкомаркером. Однако повышение его уровня также может быть вызвано и другими факторами, например, воспалительными заболеваниями кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) [8, 17], почечной недостаточностью, приемом некоторых ингибиторов протонной помпы и блокаторов H₂-рецепторов гистамина [6, 19]. Учитывая, что пациентка продолжала принимать декслансопразол и фамотидин, было рекомендовано повторно выполнить анализ на определение содержания хромогранина А через 4 недели после отмены указанных препаратов. Эта рекомендация была выполнена, и результат повторного анализа не отличался от нормы — 36,1 нг/мл.

Таблица 2

Результаты определения активности ферментов ПЖ пациентки К. в динамике

Показатель	15.02.2016	09.05.2016	17.11.2016	19.11.2016
Альфа-амилаза (сыворотка крови), Ед/л (норма — до 100 Ед/л)	156,1	197,0	155,8	137,3
Альфа-амилаза (моча), Ед/л (норма — до 447 Ед/л)	Не определяли	Не определяли	842,2	1043,5
Р-изоамилаза, Ед/л (норма — 13–53 Ед/л)	Не определяли	Не определяли	98,0	Не определяли
Липаза, Ед/л (норма — 13,0–60,0 Ед/л)	Не определяли	Не определяли	149,0	Не определяли

Уровень ферментов ПЖ определялся неоднократно. Показатели оставались стабильно повышенными (табл. 2), несмотря на отсутствие каких-либо жалоб.

За период наблюдения уровень панкреатических ферментов не снижался до нормальных показателей, что отчетливо видно на примере анализа содержания альфа-амилазы сыворотки крови пациентки К. (рис. 4).

Были проведены компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства с двойным контрастированием (патологии не выявлено), эндоскопграфия ПЖ (рис. 5).

Заключение проведенного эндоскопического исследования ПЖ и желчных путей пациентки К., выполненного с помощью видеоскопа «Olympus EXERA III 190» под общей анестезией: ПЖ не увеличена, контуры четкие, эхогенность во всех отделах неравномерная, без очаговых поражений; вирсунгианов проток не расширен во всех отделах, стенка его не утолщена, не извита; дистальный отдел холедоха диаметром 4 мм, стенки его не утолщены, не извиты; желчный пузырь без включений в просвете, его стенки не изменены; в окружающей клетчатке увеличенные лимфоузлы не визуализируются.

Была проведена биопсия слизистой оболочки антрального отдела, угла, тела желудка и двенадцатиперстной кишки. Анализ биоптатов позволил исключить хеликобактериоз, органическую патологию гастродуоденальной зоны.

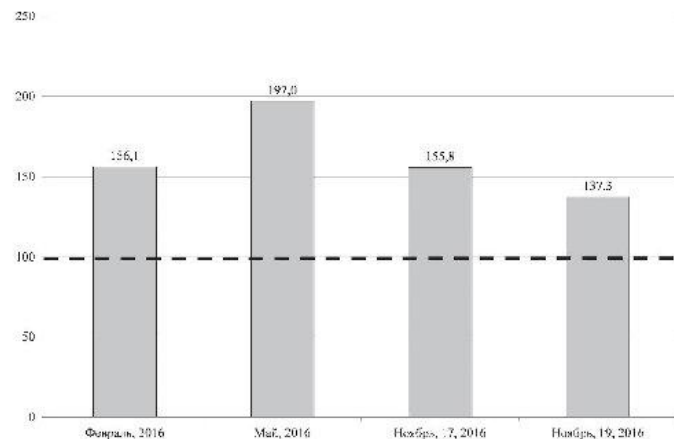


Рис. 4. Результаты определения альфа-амилазы сыворотки крови пациентки К. в динамике за 2016 г. (Ед/л).

Повторное УЗИ органов брюшной полости и гистологическое исследование биоптатов двенадцатиперстной кишки выполнено в отделении гастроэнтерологии и гепатологии Университетской клиники Цюриха (Klinikum Bayreuth GmbH – Institut für Pathologie) (рис. 6). При этом болезнь Уиппла, целиакия и патология ПЖ не обнаружены. Лямблиоз также был исключен.

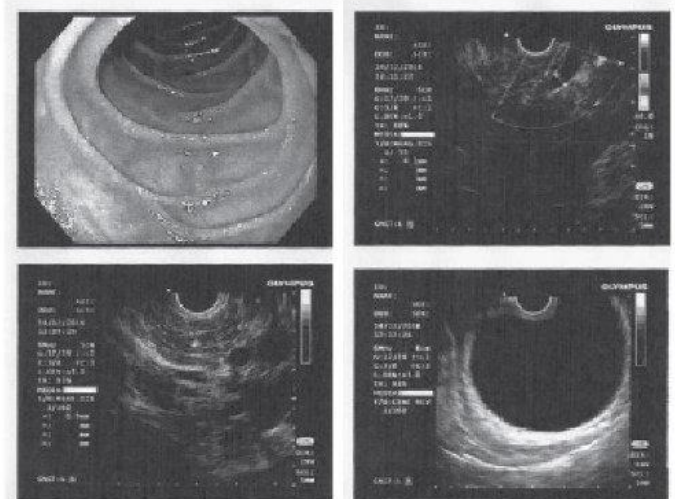


Рис. 5. Результаты эндосонографии ПЖ пациентки К.

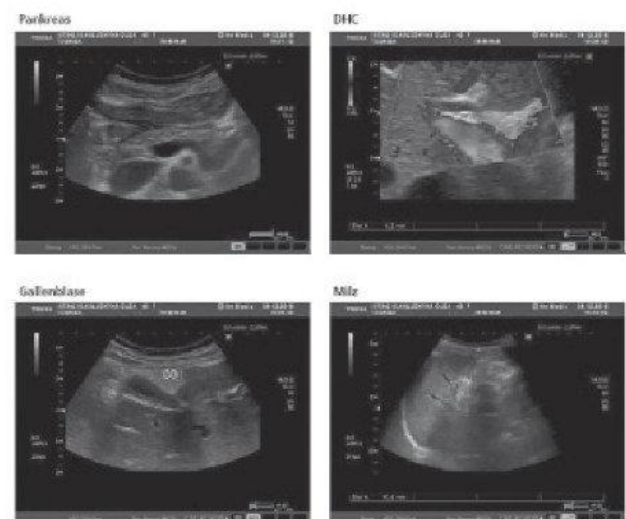


Рис. 6. УЗИ органов брюшной полости пациентки К.

Таким образом, учитывая наличие бессимптомной панкреатической гиперферментемии у пациентки К. в течение 1 года при отсутствии данных в пользу органического поражения ПЖ или другой патологии с аналогичными лабораторными проявлениями, можно утверждать о случае установления синдрома Гулло.

В то же время обследование 10-летнего сына М. пациентки К. по поводу острого респираторного заболевания с кишечным синдромом в январе 2016 г. установило аналогичную (с материнской) бессимптомную панкреатическую гиперферментемию [4]. Данные повторных определений ферментов ПЖ пациента М. приведены в табл. 3.

Другие результаты лабораторных исследований — общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, С-реактивного белка, уровня глюкозы крови, ЩФ, общего белка с его фракциями, ANA, ANCA, IgG к глиадину, общего анализа мочи — не выявили каких-либо отклонений от нормы. При проведении УЗИ органов брюшной полости, фиброэзофагогастродуоденоскопии

также не найдено органической патологии. При исследовании уровня IgG4 в сыворотке крови для исключения аутоиммунного панкреатита были получены нормальные показатели. Фекальная эластаза I — 720 мкг/г (норма — выше 200 мкг/г).

За период наблюдения активность панкреатических ферментов пациента М. не снижалась до нормальных показателей, что видно на примере анализа активности альфа-амилазы сыворотки крови (рис. 7) и мочи (рис. 8).

Для исключения генетической мутации генов *PRSS1*, *SPINK1* (генетических маркеров наследственного панкреатита) [20], как причины устойчивой панкреатической гиперферментемии, был проведен генетический анализ (секвенирование) этих генов, который не обнаружил их патологических вариантов. Согласно заключению лаборатории «Human genetische Apparategemeinschaft» (Берлин) с помощью секвенирования не было обнаружено патогенного варианта. Поскольку были описаны крупные

Таблица 3
Результаты определения активности ферментов ПЖ пациента М. в динамике

Показатель	29.01.2016	09.05.2016	31.10.2016	05.11.2016	08.11.2016	11.11.2016	17.11.2016
Альфа-амилаза (сыворотка крови), Ед/л (норма — до 100 Ед/л)	204,3	242,7	129,1	163,2	131,5	167,9	212,2
Р-изоамилаза (сыворотка крови), Ед/л (норма — до 53 Ед/л)	Не определяли	Не определяли	Не определяли	Не определяли	Не определяли	Не определяли	183,0
Альфа-амилаза (моча), Ед/л (норма — до 491 Ед/л)	Не определяли	Не определяли	804,6	2000,0	1429,7	Не определяли	1028,1
Липаза, Ед/л (норма — 13,0–60,0 Ед/л)	Не определяли	Не определяли	204,8	Не определяли	Не определяли	Не определяли	277,5
Трипсин, Ед/л (норма — 140–400 Ед/л)	Не определяли	Не определяли	> 1500,0	Не определяли	> 1500,0	Не определяли	Не определяли

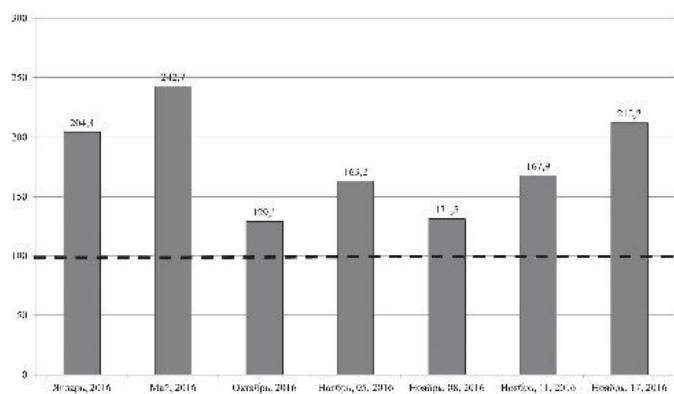


Рис. 7. Результаты определения альфа-амилазы сыворотки крови пациента М. в динамике за 2016 г. (Ед/л).

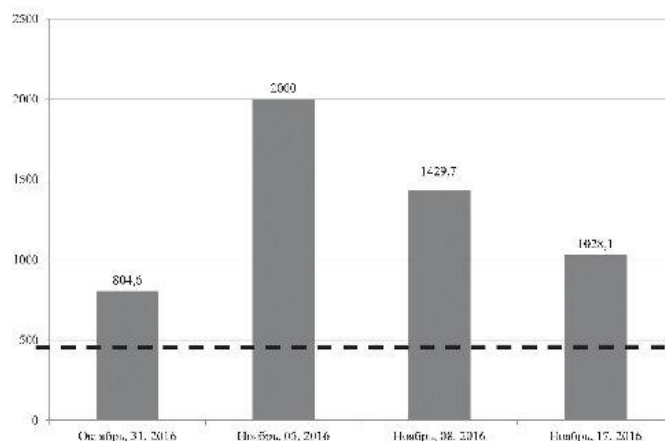


Рис. 8. Результаты определения альфа-амилазы мочи пациента М. в динамике за 2016 г. (Ед/л).

делеции/дупликации этих двух генов, которые нельзя обнаружить с помощью секвенирования, было рекомендовано продолжить исследование делеций/дупликаций для проверки их патологических вариантов. При продолжении исследования не обнаружено крупных делеций/дупликаций в генах *PRSS1*, *SPINK1* или участках, которые их затрагивают.

При генетическом исследовании обнаружена гетерозиготная вставка динуклеотида TA ($A(TA)_7TAA$), т. е. пациент М. является гетерозиготой по синдрому Жильбера.

Кроме того, выявлен полиморфизм С/С, характерный для непереносимости лактозы в гомозиготной форме (аналогичный полиморфизм выявлен у матери — пациентки К. и у деда — отца пациентки К.).

Заключение генетика (Национальная детская специализированная больница «Охматдет», Центр орфанных заболеваний): учитывая биохимический фенотип деда, матери и сына, предположительно идет речь об аутосомно-доминантном типе наследования доброкачественной семейной панкреатической гиперферментемии. По данным литературы, молекулярно-генетическая диагностика в стадии разработки.

Литература:

1. Бессимптомная панкреатическая гиперферментемия / А. Л. Красновский, С. П. Григорьев, И. В. Золкина [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2014. — № 5. — С. 52–56.
2. Всегда ли гиперамилаземия связана с хроническим панкреатитом? / Д. И. Абдулганиева, А. Х. Одинцова, Н. А. Черемнна [и др.] // Практическая медицина. — 2011. — № 7. — С. 157–159.
3. Губергриц Н. Б. Макроамилаземия — безобидное заблуждение или опасное незнание? / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, Ю. А. Загоренко // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 6. — С. 93–99.
4. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення [Електронний ресурс]. — 2013. — Режим доступу до ресурсу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod59_2_2013.pdf.
5. Alianova T. S. Family benign pancreatic hyperenzymemia: a case report / T. S. Alianova, O. Y. Gubska // Scientific discussion. — 2017. — Vol. 4. — P. 4–6.
6. Chromogranin A — biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease / I. M. Modlin, B. I. Gustafsson, S. F. Moss [et al.] // Ann. Surg. Oncol. — 2010. — Vol. 17, No 9. — P. 2427–2443.
7. Chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia is a benign condition in only half of the cases: a prospective study / R. Pezzilli, A. M. Morselli-Labate, R. Casadei [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 44, No 7. — P. 888–893.
8. El-Salhy M. Changes in enteroendocrine and immune cells following colitis induction by TNBS in rats / M. El-Salhy, J. G. Hatlebakk // Mol. Med. Rep. — 2016. — Vol. 14, No 6. — P. 4967–4974.

Дополнительно были обследованы родители пациентки К. У ее отца (76 лет) обнаружено значительное повышение показателей амилазы и липазы крови. В частности, амилаза повышена до 1,5 норм, липаза — до 4 норм (при отсутствии значительных изменений со стороны ПЖ при УЗИ).

Обследовали также дочь пациентки К. (сестру пациента М.), 14 лет. Показатели панкреатических ферментов в крови и моче в пределах нормы.

В течение года наблюдения за пациенткой К., ее отцом и сыном М. все еще сохраняется бессимптомная панкреатическая гиперферментемия.

Обсуждение и выводы. Учитывая наличие бессимптомной панкреатической гиперферментемии у родственников первой линии родства в течение 1 года, отсутствие данных в пользу органического поражения ПЖ или другой патологии с аналогичными лабораторными проявлениями, можно утверждать о случае установления синдрома Гулло (семейная панкреатическая гиперферментемия).

Для окончательного установления диагноза в соответствии с существующими рекомендациями целесообразно наблюдение в течение 2 лет с повторным обследованием пациентов.

9. EUS and s-MRCP findings in asymptomatic subjects with chronic pancreatic hyperenzymemia / M. Di Leo, R. A. Zuppardo, A. Mariani [et al.] // JOP. — 2013. — Vol. 14, No 5S. — <https://doi.org/10.6092/1590-8577/1710>.

10. Gullo L. Chronic nonpathological hyperamylasemia of pancreatic origin / L. Gullo // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 110, No 6. — P. 1905–1908.

11. Gullo L. Familial pancreatic hyperenzymemia / L. Gullo // Pancreas. — 2000. — Vol. 20, No 2. — P. 158–160.

12. Gullo's syndrome: a case report / P. Kumar, A. Ghosh, V. Tandon, R. Sahoo // J. Clin. Diagn. Res. — 2016. — Vol. 10, No 2. — P. OD21–OD22.

13. Joint meeting of the European Pancreatic Club (EPC) and the International Association of Pancreatology (IAP) / European Pancreatic Club, International Association of Pancreatology // Pancreatology. — 2008. — Vol. 8, No 3. — P. 285–400.

14. Magnetic resonance cholangiopancreatography in asymptomatic pancreatic hyperenzymemia / L. Gullo, L. Lucrezio, L. Calculli [et al.] // Pancreas. — 2009. — Vol. 38. — P. 396–400.

15. Mariani A. Chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia: is it a benign anomaly or a disease / A. Mariani // JOP. — 2010. — Vol. 11, No 2. — P. 95–98.

16. Pezzilli R. Familial pancreatic hyperenzymemia / R. Pezzilli // Pancreatic Dis. Ther. — 2013. — <http://dx.doi.org/10.4172/2165-7092.S1-e001>.

17. Plasma chromogranin A in patients with inflammatory bowel disease / V. Sciola, S. Massironi, D. Conte [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. — 2009. — Vol. 15, No 6. — P. 867–871.

18. Prospective evaluation of subjects with chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia / A. Amodio, R. Manfredi, A. M. Katsotourchi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107, No 7. — P. 1089–1095.

19. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / B. Lawrence, B. I. Gustafsson, M. Kidd [et al.] // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2011. — Vol. 40, No 1. — P. 111–134.

20. The N34S mutation of SPINK1 (PSTI) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease / J. Threadgold, W. E. Greenhalf, N. Howes [et al.] // *Gut.* — 2002. — Vol. 50, No 5. — P. 675–681.

21. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Eds. H. G. Beger [et al.]. — Malden [et al.] : Blackwell Publishing, 2008. — 1006 p.

УДК 616.153.1:616.37]:616-056.76-036

RU Клиническое наблюдение семейной доброкачественной панкреатической гиперферментемии

Е. Ю. Губская¹, Н. Б. Губергриц², А. Е. Клочков², Т. С. Альянова¹, П. Г. Фоменко²

¹Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца (г. Киев),

²Донецкий национальный медицинский университет (г. Лиман)

Ключевые слова: гиперферментемия, причины, диагностика, алгоритм обследования, синдром Гулло

В статье представлен краткий обзор литературы по проблеме бессимптомной панкреатической гиперферментемии и алгоритм обследования пациентов. Авторы впервые в Украине описали клиническое наблюдение семьи с синдромом Гулло — семейной доброкачественной панкреатической гиперферментемией. Члены семьи тщательно обследованы, исключены структурные изменения поджелудочной железы, доказано ее нормальное функциональное состояние. Представлены результаты генетического обследования.

EN Clinical observation of family benign pancreatic hyperenzymemia

Y. Y. Gubskaya¹, N. B. Gubergrits², A. Ye. Klochkov², T. S. Alianova¹, P. G. Fomenko²

¹National Medical University n. a. A. A. Bogomolets (Kiev),

²Donetsk National Medical University (Lyman)

Key words: hyperenzymemia, causes, diagnostics, examination algorithm, Gullo's syndrome

The article provides a brief literature review on the problem of asymptomatic pancreatic hyperenzymemia and an algorithm for examining patients. The authors for the first time in Ukraine have described the clinical observation of family with Gullo's syndrome — family benign pancreatic hyperenzymemia. Family members were carefully examined, structural changes in the pancreas were excluded, and its normal functional state was proved. The results of a genetic examination are presented.

УДК 616.153.1:616.37]:616-056.76-036

UA Клінічне спостереження сімейної доброякісної панкреатичної гіперферментемії

О. Ю. Губська¹, Н. Б. Губергриц², О. Є. Клочков², Т. С. Альянова¹, П. Г. Фоменко²

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця (м. Київ),

²Донецький національний медичний університет (м. Лиман)

Ключові слова: гіперферментемія, причини, діагностика, алгоритм обстеження, синдром Гулло

У статті наведено стислий огляд літератури з проблеми бессимптомної панкреатичної гіперферментемії та алгоритм обстеження пацієнтів. Авторів вперше в Україні описали клінічне спостереження родини з синдромом Гулло — сімейною доброякісною панкреатичною гіперферментемією. Члени родини ретельно обстежені, виключено структурні зміни підшлункової залози, доведено її нормальний функціональний стан. Наведені результати генетичного обстеження.