

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-244-12-18-27>

Панкреатические и непанкреатические причины гиперамилаземии

Дубцова Е.А.¹, Винокурова Л.В.¹, Бордин Д.С.^{1,2}¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», (ул. Новогиреевская, д. 1, г. Москва, 111123, Россия)² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», (ул. Долгоруковская, д. 4, г. Москва, 127006, Россия)

Для цитирования: Дубцова Е.А., Винокурова Л.В., Бордин Д.С. Панкреатические и непанкреатические причины гиперамилаземии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(12): 18–27 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-244-12-18-27

✉ Для переписки:

Дубцова

Елена Анатольевна

dubtsova@mail.ru

Дубцова Елена Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта.**Винокурова Людмила Васильевна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта.**Бордин Дмитрий Станиславович**, д.м.н., руководитель отдела патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта.

Резюме

Повышение уровня амилазы крови обычно связывают с острым и хроническим панкреатитом, однако панкреатит – не единственная причина гиперамилаземии. По данным визуализации поджелудочной железы может не выявляться никаких изменений. При этом проводится огромный комплекс повторных диагностических и лечебных мероприятий, целью которых является снижение уровня амилазы, однако не всегда эта цель достигается, уровень амилазы не нормализуется. Пациент может не иметь никаких клинических симптомов острого или хронического панкреатита и не нуждаться в лечении, но при этом подвергаться многократным лабораторным и инструментальным исследованиям и повторным курсам лечения. В статье рассматриваются возможные причины гиперамилаземии, вызванной не только заболеваниями поджелудочной железы, но и заболеваниями других органов и систем.

Ключевые слова: гиперамилаземия, панкреатит, почечная недостаточность, макроамилаземия, воспалительные заболевания кишечника, 5-АКК

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: KQHCT



Pancreatic and non-pancreatic causes of hyperamylasemia

E.A. Dubtsova¹, L.V. Vinokurova¹, D.S. Bordin^{1,2}¹ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center (MCSC) funded by Moscow Health Department, (1, Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russia)² Russian University of Medicine Moscow, (4, Dolgorukovskaya Str., Moscow, 127006, Russia)

For citation: Dubtsova E.A., Vinokurova L.V., Bordin D.S. Pancreatic and non-pancreatic causes of hyperamylasemia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(12): 18–27. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-244-12-18-27

✉ Corresponding author:

Elena A. Dubtsova

dubtsova@mail.ru

Elena A. Dubtsova, MD, Leading Researcher in the Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract, and Upper Digestive Tract; ORCID: 0000–0002–6556–7505, Scopus Author ID: 6506391349**Lyudmila V. Vinokurova**, MD, Leading Researcher in the Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract, and Upper Digestive Tract; ORCID: 0000–0002–4556–4681, Scopus Author ID: 7003422778**Dmitry S. Bordin**, Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract, and Upper Digestive Tract; ORCID: 0000–0003–2815–3992, Scopus Author ID: 58709294500

Summary

Elevated serum amylase levels are typically associated with acute and chronic pancreatitis, but pancreatitis is not the only cause of hyperamylasemia. Pancreatic imaging may not reveal any changes. A wide range of repeated diagnostic and therapeutic measures are used to lower amylase levels, but this is not always successful, and amylase levels do not return

to normal. A patient may have no clinical symptoms of acute or chronic pancreatitis and may not require treatment, yet still undergo multiple laboratory and imaging studies and repeated treatment courses. This article discusses the possible causes of hyperamylasemia, which may be caused not only by pancreatic diseases but also by diseases of other organs and systems.

Keywords: hyperamylasemia, pancreatitis, renal failure, macroamylasemia, inflammatory bowel disease, 5-ASA

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Амилаза – пищеварительный фермент, расщепляющий крахмал, который вырабатывается поджелудочной (40–45% циркулирующей амилазы) железами. Соответственно выделяют 2 изоформы: амилаза Р-типа секретируется поджелудочной железой, и амилаза S-типа секретируется слюнными железами. Клиренс амилазы происходит через почки (25%) и ретикулоэндотелиальную систему (75%). Концентрация сывороточной амилазы отражает баланс между скоростями поступления амилазы в кровь и ее выведения из нее. Таким образом, гиперамилаземия может быть результатом либо повышенной скорости поступления амилазы в кровоток, либо сниженного её метаболического клиренса [1].

Как правило, повышение уровня амилазы, особенно в сочетании с повышением уровня липазы, связывают с воспалением (острый или хронический панкреатит) или раком поджелудочной железы. Однако повышение амилазы изолированное или в сочетании с липазой может носить неспецифический характер и не иметь клинических проявлений [2].

Почти все пациенты с хронической гиперамилаземией подвергаются дорогостоящим, длительным, сложным и часто неоправданно повторяющимся диагностическим процедурам. Это связано с недостаточным знанием того факта, что помимо гиперферментемии, вторичной по отношению к заболеваниям поджелудочной железы и системным заболеваниям, в клинической практике могут встречаться различные непатологические формы хронической гиперамилаземии без соответствующих патологических последствий [3].

В исследовании Gallucci F и соавт. были изучены причины случайно обнаруженного повышенного уровня сывороточной амилазы [3]. Авторами были проанализированы медицинские документы 51 пациента с гиперамилаземией, которым ранее были установлены диагнозы: хронический панкреатит – у 31 (60,7%), рецидивирующий панкреатит – у 13 пациентов (25,4%) и 7 пациентов (13,7%) не имели диагноза. При этом ни у одного из них в анамнезе

не было острого панкреатита, приступов боли, мальабсорбции, нарушений со стороны кишечника и злоупотребления алкоголем. В результате дополнительного повторного всестороннего обследования и последующего наблюдения были выявлены такие состояния: доброкачественная панкреатическая гиперамилаземия у 20 пациентов (39,2%, средний возраст $\pm$ SD: $44,4 \pm 15,2$ года, 12 мужчин и 8 женщин); макроамилаземия – у 18 (35,2%, возраст: $52,5 \pm 18,5$ лет, 10 мужчин и 8 женщин); гиперамилаземия слюны – у 13 (25,4%, возраст: $51,9 \pm 16,5$ лет, 7 мужчин и 6 женщин). Гиперлипидемия IV типа была выявлена у 10 пациентов (19,6%), из них 7 с доброкачественной панкреатической гиперамилаземией, синдром Жильбера – у 16 субъектов (31,3%), из них 10 с макроамилаземией. Высокие уровни липазы были обнаружены у 11 из 20 (55%) пациентов с доброкачественной панкреатической гиперамилаземией. Уровни амилазы колебались в ходе наблюдения у пациентов с макроамилаземией и гиперамилаземией слюны. Это исследование показало необходимость более тщательного подхода к диагностическим и лечебным мероприятиям в случаях обнаружения повышенного уровня амилазы и/или липазы в сыворотке крови при отсутствии клинических симптомов [3].

Помимо поджелудочной и слюнных желёз амилазу секретируют лёгкие, маточные трубы. Амилаза в основном вырабатывается тканями поджелудочной железы и слюнных желёз, но гены AMY1 и AMY2 также экспрессируются в лёгких, трахее, яичниках, фаллопиевых трубах и шейке матки [4]. Кроме того, амилазу секретируют печень и предстательная железа, поэтому гиперамилаземия может быть связана не только с заболеванием поджелудочной железы, но и с широким спектром заболеваний других органов и систем: дыхательных путей, сердца, печени, сахарным диабетом и др. [5]. Таким образом, выделяют ряд причин, связанных с гиперамилаземией: панкреатические; связанные со слюнными железами; обусловленные снижением метаболического клиренса амилазы и иные причины.

Панкреатические причины

Острый панкреатит. Это заболевание характеризуется интенсивным болевым синдромом в эпигастральной области. Одним из критериев диагностики острого панкреатита (ОП) является гиперамилаземия или гиперлипидемия,

превышающая верхнюю границу нормы в три раза и более [6]. Также острый панкреатит сопровождается гиперамилазурией. Преимуществами оценки амилазы являются ее техническая простота, легкая доступность и высокая чувствительность. Однако

ее самым большим недостатком является низкая специфичность. Нормальный уровень амилазы обычно исключает диагноз ОП, кроме ОП, вызванного гиперлипидемией, когда критерием диагностики является высокий уровень липазы. Тем не менее, нормаамилаземия была отмечена у 19–32 процентов пациентов с острым панкреатитом [7]. Высокая чувствительность липазы при остром алкогольном панкреатите помогает установить диагноз пациентам, которые поступают в стационар через несколько дней после начала заболевания. Сывороточная амилаза имеет более короткий период полураспада по сравнению с сывороточной липазой, уровни амилазы могут нормализоваться в течение 24 часов после эпизода острого панкреатита, тогда как уровни липазы дольше остаются повышенными. Ранее считалось, что липаза специфична для ОП, однако неспецифические повышения уровня липазы были зарегистрированы почти при стольких же расстройствах, как и амилазы, что снижает ее специфичность. Одновременная оценка амилазы и липазы не повышает точность диагностики. Кроме того, ни амилаза, ни липаза не играют прогностической роли в определении тяжести или этиологии ОП [8]. Помимо клинических и лабораторных критериев, для диагностики ОП необходимо использовать инструментальные. К ним относят характерные УЗ-признаки, такие как увеличение размеров, снижение эхогенности, нечеткость контуров поджелудочной

железы; наличие свободной жидкости в брюшной полости [6]. При повышенной сывороточной амилазе, но менее чем в 3 раза от верхней границы нормы, для уточнения диагноза можно провести дополнительную визуализацию с помощью компьютерной томографии (КТ) с контрастом, а также магнитно-резонансную томографию (МРТ) и магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) [9].

Тупая травма живота или хирургическое вмешательство на органах панкреатобилиарной зоны может вызывать как острый панкреатит, так и бессимптомную гиперамилаземию за счёт высвобождения накопленной амилазы [10]. Уровень амилазы, измеренный в течение нескольких часов после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), является ценным для прогнозирования постманипуляционного панкреатита. Было показано, что 6-часовой уровень, превышающий норму более чем в 5 раз, имел прогностическую точность 86% [11, 12].

Хронический панкреатит. Обострение хронического панкреатита может протекать как с гиперамилаземией, так и без неё. Также гиперамилаземия может быть результатом обструкции протока поджелудочной железы камнем или опухолью, либо сдавлением псевдокистой [13]. В этих случаях выявляются соответствующие изменения поджелудочной железы по данным визуализационных методов, таких как УЗИ, КТ и др.

Причины, связанные со слюнными железами

Паротит, сиалолиитаз, травма слюнной железы, опухоль, облучение области шеи с вовлечением околоушной железы, синдром Шегрена могут вызывать гиперамилаземию [14, 15, 16]. Иногда токсичность определенных веществ может вызывать гиперамилаземию, в частности, интоксикация

органосфосфатами может привести к паротиту и, соответственно, к повышению уровня сывороточной амилазы [15]. В этих случаях, как правило, в крови определяется повышение общей амилазы при нормальных уровнях панкреатической амилазы и липазы.

Гиперамилаземия вследствие других заболеваний

Помимо заболеваний поджелудочной и слюнных желёз, гиперамилаземия описана и при других заболеваниях, а именно: при воспалительных заболеваниях кишечника, заболеваниях печени (гепатит, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома), при злокачественных новообразованиях (яичники, почки, толстая кишка, молочная железа, тимомы, множественная миелома, феохромоцитома), почечной недостаточности, ацидозе [13].

Хроническое злоупотребление алкоголем способно вызывать гиперамилаземию, что связывают с повреждением печени при отсутствии заболеваний поджелудочной железы [17].

Одним из первых исследований, определяющих наличие гиперамилаземии при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), было исследование Katz S et al., опубликованное в 1988 г., где авторы описали наличие гиперамилаземии у 8,2% пациентов с болезнью Крона и у 1,2% с язвенным колитом. Ни у одного пациента не отмечалось ни клинических признаков панкреатита, ни данных

ультразвукового исследования, свидетельствующего об изменениях в ПЖ. Также не было выявлено связи с принимаемыми препаратами, из чего авторы сделали вывод, что пациенты с болезнью Крона могут иметь гиперамилаземию, не связанную с панкреатитом и не требующую специальных исследований и коррекции [18]. В более поздних исследованиях A Tromm с соавт. (1991 г.) был проведен проспективный анализ клинических наблюдений 114 пациентов с болезнью Крона и 47 пациентов с язвенным колитом на предмет распространенности патологически повышенных уровней сывороточной амилазы или липазы и острого панкреатита. Бессимптомная гиперамилаземия или гиперлипаземия была выявлена у 18 из 114 пациентов с болезнью Крона (15,8%) и у 10 из 47 пациентов с язвенным колитом (21,3%), у которых также не было выявлено изменений ПЖ по данным УЗИ. При этом связи с активностью или длительностью заболевания, медикаментозной терапией или потерей веса пациентов выявлено

не было. Острый панкреатит был диагностирован у 4 пациентов (3,5%) с болезнью Крона и у 1 пациента (2,1%) с язвенным колитом. Среди причин острого панкреатита авторы отметили прием лекарственных препаратов (азатиоприн и 5-аминосалициловая кислота), первичный склерозирующий холангит, врожденную аномалию ПЖ (*pancreas divisum*) и один случай панкреатита был признан идиопатическим [19]. Другими исследователями было выявлено бессимптомное повышение уровня липазы/амилазы у 14% пациентов с ВЗК, что исключает вероятность панкреатита, требующего проведения необходимой терапии [20].

Pitchumoni CS с соавт., изучая внекишечные проявления ВЗК, пришли к выводу, что острый и, реже, хронический панкреатит может возникать как вследствие самого заболевания, так и вследствие приема лекарственных препаратов. Более высокую частоту острого панкреатита при болезни Крона ученые объясняют высокой предрасположенностью к образованию холестериновых и пигментных камней вследствие заболеваний подвздошной кишки, анатомическими аномалиями двенадцатиперстной кишки, иммунологическими нарушениями, связанными с ВЗК, но, прежде всего, побочными эффектами лекарственных препаратов, используемых для лечения: 5-аминосалициловая кислота (5-АСК), сульфасалазин, азатиоприн и 6-меркаптопурин [21].

Многие исследователи отмечают развитие ОП вследствие приема препаратов 5-АСК [22]. Среди всех лекарственно-индуцированных панкреатитов выделяют препараты 5-АСК как представляющие наибольший риск развития ОП (HR 3,5), в меньшей степени – азатиоприн (HR 2,5) и симвастатин (HR 1,8) [23]. В одноцентровом ретроспективном когортном исследовании гиперAMILаземия описана как побочный эффект терапии 5-АСК в 4,15% случаев [24].

Таким образом, гиперAMILаземия у больных ВЗК может носить бессимптомный характер и быть связанной с проявлениями основного заболевания, либо явиться причиной нежелательных реакций лекарственной терапии, но может быть и следствием острого/хронического панкреатита, развившегося как на фоне основного заболевания, так и в результате лечения. В этих случаях необходимо сопоставление клинической картины с результатами исследований, в частности, визуализации поджелудочной железы методами ультразвуковой диагностики и компьютерной томографии.

В 1951 году было опубликовано первое сообщение о связи между гиперAMILаземией и раком легких [25], а в 1976 г. – сообщение о карциноме яичников, продуцирующей амилазу [26]. В более поздних исследованиях было отмечено наличие амилазы в плевральных выпотах при раке легких, при этом преобладала амилаза слюнного типа [27], а гиперAMILаземия, сопутствующая раку легких описана многими исследователями [28, 29, 30].

При патологии яичников, сальпингите и аденокарциноме отмечается гиперAMILаземия, как правило, слюнного типа, тем не менее также описана гиперAMILаземия панкреатического типа и гиперлипаземия при этой патологии [31].

В дальнейшем были опубликованы сообщения об опухолях, продуцирующих амилазу. Хотя сама амилаза может и не быть связана с канцерогенезом, она потенциально может быть использована в качестве опухолевого маркера [32]. Если у пациента нет симптомов, легко объясняющихся наиболее распространенными причинами гиперAMILаземии, можно предположить менее частые причины. После исключения явных причин следует рассмотреть гиперAMILаземию как проявление злокачественного новообразования [33].

Имеются исследования, подтверждающие вероятность развития гиперAMILаземии при сахарном диабете. Ещё в 1976 г. Vinicor F с соавт. наблюдали гиперAMILаземию у 79% пациентов, госпитализированных с диабетическим кетоацидозом. Среди этих пациентов у 48% была гиперAMILаземия панкреатического типа, у 36% – слюнного и у 16% – смешанного. Авторы не выявили корреляций между наличием, степенью или типом изофермента амилазы и большинством лабораторных или клинических характеристик, включая желудочно-кишечные симптомы. При этом у пациентов с гиперAMILаземией панкреатического типа наблюдались более высокие показатели клиренса амилазы/креатинина, однако однозначно диагностировать острый панкреатит во время диабетического кетоацидоза не представлялось возможным [34]. В более поздних исследованиях было отмечено неспецифическое повышение уровня амилазы и липазы при диабетическом кетоацидозе в 16–25% случаев. Повышение уровня амилазы коррелировало с рН и осмоляльностью сыворотки, а повышение уровня липазы коррелировало только с осмоляльностью сыворотки. Авторы пришли к выводу, что диагностика ОП исключительно на основании повышения уровня амилазы или липазы, даже более чем в 3 раза превышающего норму, не обоснована [35].

В результате применения сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 было отмечено повышение уровней амилазы и липазы без клинических проявлений острого панкреатита [36], в результате чего был сделан вывод о связи гиперAMILаземии и гиперлипаземии с приемом ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Однако в другом, более позднем исследовании эта связь не была установлена [37].

В исследовании Argiris A. и соавт. было отмечено бессимптомное незначительное или умеренное повышение уровня амилазы или липазы у 60 процентов ВИЧ-инфицированных пациентов, которое исследователи связали с наличием хронического гепатита В или С, а также с приемом лекарств, в частности антиретровирусных препаратов и внутривенного котримоксазола [38]. Позже было продемонстрировано, что у некоторых бессимптомных пациентов с хронической инфекцией вируса гепатита С (ВГС) наблюдались уровни липазы в три и более раз выше верхней границы нормы; уровни липазы часто нормализовались у пациентов, которые отреагировали на терапию ВГС, тогда как у всех не ответивших на терапию пациентов с исходной гиперлипаземией сохранялся высокий уровень липазы. Исследователи пришли к выводу,

что гиперлипидемия и/или субклинический панкреатит могут представлять собой внепеченочные проявления инфекции вируса гепатита С и не должны являться препятствием к противовирусной терапии [39].

Гиперамилаземия была зарегистрирована при многочисленных других непанкреатических заболеваниях, включая феохромоцитому [40], острый

лимфобластный лейкоз [41], паротит, перфорированную язву желудка и двенадцатиперстной кишки, перфорированный аппендицит, кишечную непроходимость, мезентериальный инфаркт, тромбоэмболию легочной артерии, пневмонию, инфаркт миокарда, рак легких, рак молочной железы, лимфому и несколько тубоовариальных расстройств, в том числе разрыв кисты яичника [42].

Снижение метаболического клиренса амилазы

Поскольку амилаза выводится почками и ретикулоэндотелиальной системой, почечная недостаточность и заболевания печени (например, гепатит или цирроз, как было показано выше) могут приводить к гиперамилаземии [43]. Ещё в 80-е гг. прошлого столетия была описана гиперамилаземия у больных, находящихся в терминальной стадии почечной недостаточности, ввиду снижения клубочковой фильтрации и особенно у больных,

находящихся на диализе [44, 45]. Кроме того, была описана гиперамилаземия у 19 процентов пациентов, перенесших трансплантацию почек и у 11 процентов пациентов после трансплантации развивался панкреатит. Однако эти состояния не были связаны с применением иммуносупрессивных препаратов и вирусными инфекциями, а панкреатит был вызван неоднократно повышенным уровнем сывороточного кальция [46].

Макроамилаземия

Изолированное бессимптомное повышение уровня амилазы в сыворотке крови может быть обусловлено наличием высокомолекулярных комплексов, так называемых, макроферментов. Макроферменты – комплексы сывороточных ферментов, обычно с иммуноглобулинами или липопротеинами, которые имеют более высокую молекулярную массу. Обнаружение макроферментов – редкое явление в клинической практике, приводящее к ненужным и часто инвазивным дополнительным диагностическим процедурам. Макрокомплексы считаются непатологическим состоянием, и важно выявить их на ранней стадии, чтобы избежать ненужных инвазивных исследований [47, 48]. В 1964 году Wilding P с соавт. продемонстрировали, что повышенная амилалитическая активность может быть результатом образования комплекса амилазы с глобулином, слишком большого для быстрого выведения почками [49], что подтверждается высокой активностью амилазы в крови и низкой в моче. Позже это состояние было обозначено термином «макроамилаземия» [50]. Макроамилаза является наиболее распространенным макроферментом, в котором панкреатическая или слюнная амилаза связывается с белками плазмы и не может выводиться почечными клубочками [51]. Макроамилаза, как правило, состоит из иммуноглобулина А (IgA), реже – из иммуноглобулина G (IgG). Причина возникновения макрокомплексов до сих пор неизвестна. Распространенность сывороточных макрокомплексов также неизвестна и варьируется для каждого конкретного макрокомплекса в разных исследованиях [52]. Существует несколько теорий образования макроамилазы. По одной теории антитела к чужеродным антигенам перекрестно реагируют и связываются с амилазой крови. Другая, дисрегуляторная теория, объясняет образование макроамилазы вследствие нарушения иммунной толерантности, которое возникает при аутоиммунных заболеваниях [51, 53, 54].

Макроамилаземия может наблюдаться в сыворотке здоровых людей без каких-либо симптомов, но может выявляться в сочетании с аутоиммунными, воспалительными и злокачественными заболеваниями, такими как дефицит IgA, целиакия, лимфома, карцинома, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и другие [55–58]. Патогенез образования макроферментов при этих заболеваниях оценивается по «антиген-управляемой» теории: собственный антиген изменяется или высвобождается из изолированного участка в организме и перекрестно реагирует с антителом, первоначально образованным против чужеродного антигена. Вторая теория – «нарушение регуляции иммунной толерантности», которое, вероятно, происходит при аутоиммунных заболеваниях [56]. Рассматривается перекрестная реакция с антигенами, связанными, к примеру, с глютенном, или другими антигенами, приводящая к образованию аутоантител против сывороточной амилазы поджелудочной железы [59].

Описана макроамилаземия и макролипаземия при осложненной лимфоме, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT) [60]. В данном случае макроамилаземия и макролипаземия могли развиваться вследствие образования макроферментов, обусловленных избыточной секрецией IgA-к MALT-лимфоме. Также встречаются описания макроамилаземии у пациентов с множественной миеломой [60, 61], развившейся вследствие образования комплексов моноклональных иммуноглобулинов, связывающих амилазу. У пациентов с впервые диагностированной целиакией наблюдается макроамилаземия и макролипаземия за счет ассоциации поликлональных IgA с амилазой и липазой [62–65]. Кроме того, макроамилаземия описана при системной красной волчанке [66, 67], ревматоидном артрите [68], СПИДе [69], остром аппендиците [70].

Проведено множество исследований, описано большое количество случаев макроамилаземии, в том числе не сопровождавшихся какими-либо серьезными заболеваниями, однако распространенность макроамилаземии в общей популяции до сих пор неизвестна [58]. Одним из скрининговых способов диагностики макроамилаземии является определение отношения клиренса амилазы к креатинину: амилазо-креатининовый клиренс (АКК). Формула выглядит следующим образом: $АКК = (амилаза\ мочи \times креатинин\ сыворотки \times 100) / (амилаза\ сыворотки \times креатинин\ мочи)$ [58, 71]. Из-за плохой фильтрации крупных комплексов макроамилазы АКК снижается до соотношения менее 1 при макроамилаземии.

Для выявления макроамилазы разработано несколько методов, базирующихся на отличии макромолекулы от молекул обычной амилазы. При помощи прямых тестов, основанных на разделении белков сыворотки по молекулярной массе, устанавливают присутствие в крови амилазного комплекса, имеющего более высокую молекулярную массу, чем молекула нормальной амилазы. Непрямые методы подтверждают наличие макроамилазы в крови на основе выявления какого-либо из её свойств. Прямые тесты имеют большее диагностическое значение, поскольку влекут за собой меньше технических и диагностических ошибок [72].

Осаждение с полиэтиленгликолем – наиболее широко используемый метод выявления макрокомплексов ввиду простоты и дешевизны. Он быстрый и эффективный, и рассматривается как первая ступень к выявлению макроамилазы, однако не всегда может быть точным. Полиэтиленгликоль (ПЭГ) относительно специфичен для иммуноглобулинов, но также может наблюдаться частичное осаждение неиммуноглобулиновых комплексов. Эффект осаждения ПЭГ напрямую зависит от его молекулярной массы, но высокомолекулярный раствор более вязкий и затрудняет дальнейшее определение. Осаждение более чем 73% амилазной активности сыворотки крови подтверждает наличие макроамилазы. Осаждение менее чем 73% амилазной активности крови, в отсутствие клинических и инструментальных признаков панкреатита, требует проведения дополнительных исследований [58, 72].

Другим простым методом обнаружения макроферментов является оценка тепловой чувствительности амилазы. Метод основан на хранении подозреваемых и контрольных образцов при температуре 4 °C в течение 3-х дней, в результате чего менее стабильный макрокомплекс теряет

активность более 60%, в сравнении с обычным ферментом. Однако этот метод показал свою эффективность для определения макро-АСТ [73, 74], но не был эффективным в выявлении макроамилазы [58].

Также описаны такие методы разделения макроамилазы, как электрофорез и иммунофиксация с окрашиванием на изоферменты. Золотым стандартом метода разделения макрокомплексов, позволяющим типировать класс иммуноглобулинов, в настоящее время считается гель-фильтрационная хроматография, но этот метод более дорогой и трудоемкий, поэтому не применяется в рутинной практике [58].

Таким образом, при неясной гиперамилаземии можно использовать алгоритм дифференциальной диагностики, составленный J.E. Berk в 1995 г. по принципу от простого – к сложному. В первую очередь, исследовать активность липазы сыворотки крови и определить амилазо-креатининовый клиренс. Повышенная липазная активность сыворотки крови и нормальное (1–4%) или повышенное (> 4%) соотношение АКК скорее всего указывают на заболевание поджелудочной железы, при этом макроамилаземия маловероятна. Нормальная активность липазы в крови при низком АКК без нарушения функции почек свидетельствуют о макроамилаземии [72, 75]. При этом следует учесть вероятность существования не только макроамилазы, но и макролипазы, если активность липазы окажется повышенной. Следующим этапом рекомендуется провести осаждение полиэтиленгликолем. Если происходит осаждение менее чем 73% амилазной активности крови, но при этом нет клинических данных, свидетельствующих о панкреатите, необходимо провести электрофорез в агаре образца сыворотки для диагностики макроамилаземии. Однако более эффективно перейти к третьему этапу, определению макроамилазы более надёжными методами. Одним из методов с высокой надёжностью диагностики макроамилазы является хроматография. Этот метод позволяет обнаружить повышенную активность в крови амилазы Р-типа, что будет свидетельствовать о заболевании поджелудочной железы (панкреатите). Другой метод основан на комбинированной иммунохимической технологии [76]. Эти методы, обладающие высокой надёжностью, могут быть выполнены не в каждом лечебном учреждении, ввиду их сложности. Следует заметить, что даже доказанная макроамилаземия не отрицает вероятность параллельно существующего заболевания поджелудочной железы [72, 75] и требует от врача комплексной оценки клинической ситуации.

Синдром Гулло

В 1996 году L. Gullo описал гиперферментемию поджелудочной железы при отсутствии её заболеваний. Автором были представлены результаты наблюдения за восемнадцатью пациентами в течение 4–8 лет с аномальным повышением уровней амилазы и панкреатической изоамилазы, сывороточной липазы и трипсина. У всех пациентов наблюдались значительные колебания

и периодическая транзиторная нормализация уровня панкреатических ферментов. Ни у одного из участников не было выявлено признаков заболевания поджелудочной железы ни при первичном осмотре, ни в ходе последующего наблюдения [77]. Позже был описан семейный характер подобных изменений. У 23 пациентов с гиперферментемией обследованы члены семьи – 102 человека. В семи из

23 изученных семей было более одного члена с панкреатической гиперферментемией, всего выявлено 19 человек с бессимптомной гиперферментемией. Превышение концентрации фермента над верхней границей нормы составило от 1,3 до 5,2 раз для общей амилазы, от 1,4 до 8,6 раз для панкреатической изоамилазы и от 1,6 до 18,0 раз для липазы. Также наблюдалась высокая амилазурия. Клинически ни у одного из участников не наблюдалось симптомов или признаков заболевания поджелудочной железы или других органов [78]. В 2007 году было проведено ещё одно исследование, продемонстрировавшее значительную вариабельность уровней панкреатических ферментов, в том числе и их нормализацию, не только на протяжении нескольких дней подряд, но и в течение суток [79]. Этот синдром доброкачественной панкреатической гиперферментемии получил название синдрома Гулло по фамилии описавшего его автора [80]. Точная причина повышения уровня панкреатических ферментов не установлена. Существует предположение о наличии дефекта внутриклеточного транспорта панкреатических ферментов от сети Гольджи к клеточной мембране, вследствие чего вновь синтезированные ферменты попадают в кровоток. Дефект этого пути может быть причиной повышенного поступления ферментов в кровоток. Колебания могут зависеть от степени клеточного

дефекта: при лёгком дефекте прохождение ферментов может быть спорадическим, а при более тяжёлом или обширном – более частым. Величина прироста также может быть связана со степенью дефекта. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что у испытуемых, у которых наблюдалось аномальное повышение уровня ферментов в течение исследования на протяжении 5 дней подряд, также наблюдалась и самая высокая степень повышения уровня ферментов [80, 81, 82].

Доброкачественная панкреатическая гиперферментемия протекает бессимптомно, обычно выявляется случайно и диагностируется путем исключения заболеваний поджелудочной железы и непанкреатических заболеваний, которые приводят к повышению уровня ферментов поджелудочной железы [83]. Правильная диагностика важна и позволяет избежать дорогостоящего дублирования исследований, необоснованных опасений, многочисленных консультаций и затрат на лечение. Однако для исключения злокачественных новообразований поджелудочной железы таким пациентам необходимо регулярное наблюдение [84]. Рекомендуется наблюдать этих пациентов в течение 1–2 лет с повторной визуализацией и только затем ставить диагноз синдрома Гулло, если не обнаружено никакой другой причины повышения ферментов [80, 83, 85].

Расстройства пищевого поведения

Гиперамилаземия, которая была зарегистрирована у пациентов с расстройствами пищевого поведения в виде нервной анорексии и булимии, изначально считалась результатом панкреатита, однако в последующем, при более детальных исследованиях, в пользу панкреатита не было обнаружено данных, а в крови отмечалось повышение преимущественно изоамилазы слюнного типа

[86]. Многие исследователи отмечали не только наличие гиперамилаземии, но и гиперлипаземии у пациентов с расстройствами пищевого поведения и отсутствием признаков патологии поджелудочной железы [87–90], причём гиперамилаземия выявлялась чаще и была выражена в большей степени у пациентов с булимией, чем у страдающих анорексией.

Заключение

Гиперамилаземия – не только признак острого панкреатита. Уровень сывороточной амилазы и липазы может быть повышен при многих заболеваниях брюшной полости, а также других систем и органов. Кроме того, такие состояния как доброкачественная макроамилаземия и синдром Гулло не являются патологическими и не требуют многократных повторных обследований.

Для уточнения причины повышения уровня амилазы/липазы необходимо учитывать клиническую картину, наличие других заболеваний и принимаемые медикаменты. При явном отсутствии признаков острого или обострения хронического панкреатита, в том числе их осложнений, следует проанализировать клиническую ситуацию и провести дифференциальную диагностику с другими состояниями, способными влиять на содержание панкреатических ферментов в сыворотке крови:

хроническое злоупотребление алкоголем, заболевания печени (гепатит, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома), тупая травма живота, паротит, синдром Шегрена, воспалительные заболевания кишечника, почечная недостаточность, макроамилаземия, злокачественные новообразования (яичников, легких, почек, молочной железы, множественная миелома, лейкозы и др.), кетотический и некототический ацидоз, нарушение пищевого поведения [13]. Необходимо помнить, что макроамилаземия может являться признаком некоторых злокачественных новообразований, а синдром Гулло является диагнозом исключения. Знание и понимание этих процессов поможет выбрать оптимальную тактику обследования таких пациентов, особенно – в случаях бессимптомной гиперферментемии, и избежать лишних повторных исследований.

Литература | References

- Pieper-Bigelow C., Strocchi A., Levitt M.D. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am.* 1990 Dec;19(4):793–810.
- Frulloni L., Patrizi F., Bernardoni L., Cavallini G. Pancreatic hyperenzymemia: clinical significance and diagnostic approach. *JOP.* 2005 Nov 10;6(6):536–51.
- Gallucci F., Buono R., Ferrara L., Madrid E., Miraglia S., Uomo G. Chronic asymptomatic hyperamylasemia unrelated to pancreatic diseases. *Adv Med Sci.* 2010;55(2):143–5. doi: 10.2478/v10039-010-0049-9.
- Seyama K., Nukiwa T., Takahashi K., Takahashi H., Kira S. Amylase mRNA transcripts in normal tissues and neoplasms: implication of different expressions of amylase isogenes. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1994;120:213–222. doi: 10.1007/BF01372559.
- Koda Y.K., Vidolin E. Familial hyperamylasemia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2002 Mar-Apr; 57(2):77–82. doi: 10.1590/s0041-87812002000200006.
- Acute pancreatitis. Clinical guidelines of the Russian Federation. 2024. (in Russ.)
Острый панкреатит. Клинические рекомендации РФ 2024 г.
- Clavien P.A., Robert J., Meyer P., Borst F., Hauser H., Herrmann F., Dunand V., Rohner A. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg.* 1989 Nov;210(5):614–20. doi: 10.1097/00000658-198911000-00008.
- Yadav D., Agarwal N., Pitchumoni C.S. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002 Jun;97(6):1309–18. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05766.x.
- Mortel K.J., Wiesner W., Zou K.H., Ros P.R., Silverman S.G. Asymptomatic nonspecific serum hyperamylasemia and hyperlipasemia: spectrum of MRCP findings and clinical implications. *Abdom Imaging.* 2004 Jan-Feb;29(1):109–14. doi: 10.1007/s00261-003-0072-4.
- Li G.Z., Wang F., Fang J., Zha H.L., Zhao Q. Risk Factors for Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: Evidence from 1786 Cases. *Med Sci Monit.* 2018 Nov 26;24:8544–8552.
- Christoforidis E., Goulmaris I., Kanellos I., Tsalis K., Demetriades C., Betsis D. Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: patient-related and operative risk factors. *Endoscopy.* 2002 Apr;34(4):286–92. doi: 10.1055/s-2002-23630.
- Kapetanios D., Kokozidis G., Kinigopoulou P., Xiarchos P., Antonopoulos Z., Progia E., Kitis G. The value of serum amylase and elastase measurements in the prediction of post-ERCP acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 2007 Mar;54(74):556–60.
- Lam R., Muniraj T. Hyperamylasemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2022 Dec 11. PMID: 32644699
- Chen C.C., Chen S.Y., Chen Y.S., Lo C.Y., Cheng P.W. Mycobacterium fortuitum-induced persistent parotitis: successful therapy with clarithromycin and ciprofloxacin. *Head Neck.* 2007 Nov;29(11):1061–4. doi: 10.1002/hed.20626.
- Gokel Y., Gulalp B., Acikalin A. Parotitis due to organophosphate intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(5):563–5. doi: 10.1081/clt-120014648.
- Krasnovsky A.L., Grigoriev S.P., Zolkina I.V., Loshkareva E.O., Brutskaia L.A., Bykova E.A. Asymptomatic pancreatic hyperfermentemia. *Russian Medical Journal.* 2014;(5):52–56. (in Russ.)
- Красновский А.Л., Григорьев С.П., Золкина И.В., Лощкарева Е.О., Бруцкая Л.А., Быкова Е.А. Бессимптомная панкреатическая гиперферментемия. *Российский медицинский журнал.* 2014. – № 5. – С. 52–56
- Pezzilli R., Andreone P., Morselli-Labate A.M. et al. Serum pancreatic enzyme concentrations in chronic viral liver diseases. *Dig Dis Sci.* 1999 Feb;44(2):350–5. doi: 10.1023/a:1026662719514.
- Katz S., Bank S., Greenberg R.E., Lendvai S., Lesser M., Napolitano B. Hyperamylasemia in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 1988 Dec;10(6):627–30. doi: 10.1097/00004836-198812000-00010.
- Tromm A., Höltmann B., Hüppe D., Kuntz H.D., Schwegler U., May B. Hyperamylasemia, hyperlipasemia and acute pancreatitis in chronic inflammatory bowel diseases. *Leber Magen Darm.* 1991 Jan;21(1):15–6, 19–22.
- Bokemeyer B. Asymptomatic elevation of serum lipase and amylase in conjunction with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Z Gastroenterol.* 2002 Jan;40(1):5–10. doi: 10.1055/s-2002-19636.
- Pitchumoni C.S., Rubin A., Das K. Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2010 Apr;44(4):246–53. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181cadbe1.
- Meczker Á., Mikó A., Gede N., Szentesi A., Párniczky A., Gódi S., Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group Retrospective Matched-Cohort Analysis of Acute Pancreatitis Induced by 5-Aminosalicylic Acid-Derived Drugs. *Pancreas.* 2019 Apr;48(4):488–495. doi: 10.1097/MPA.0000000000001297.
- Nitsche C.J., Jamieson N., Lerch M.M., Mayerle J.V. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Apr;24(2):143–55. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.002.
- Tsujii Y., Nishida T., Osugi N. et al. Classification and clinical features of adverse drug reactions in patients with ulcerative colitis treated with 5-aminosalicylate acid: a single-center, observational study. *Scand J Gastroenterol.* 2022 Feb;57(2):190–196. doi: 10.1080/00365521.2021.1998601.
- Weiss M.J., Edmondson H.A., Wertman M. Elevated serum amylase associated with bronchogenic carcinoma; report of case. *Am.J. Clin. Pathol.* 1951;21:1057–1061. doi: 10.1093/ajcp/21.11.1057.
- Tsunashima T., Arima T., Onashi J. Hyperamylasemia in a case of ovarian cancer. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 1976;73:907–909.
- Joseph J., Viney S., Beck P., Strange C., Sahn S.A., Basran G.S. A prospective study of amylase-rich pleural effusions with special reference to amylase isoenzyme analysis. *Chest.* 1992;102:1455–9.
- Maeda M., Otsuki M., Yuu H., Saeki S., Yamasaki T., Baba S. Salivary-type hyperamylasemia in primary lung cancer: observation of a possible precursor of the salivary-type isoamylase. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1982 Feb;18(2):123–8. doi: 10.1016/0277-5379(82)90054-2.
- Benedetti G., Rastelli F., Damiani S., Calandri C., Crinò L. Challenging problems in malignancy: case 1. Presentation of small-cell lung cancer with marked hyperamylasemia. *J Clin Oncol.* 2004 Sep 15;22(18):3826–8. doi: 10.1200/JCO.2004.11.099.
- Ko H.W., Tsai Y.H., Yu C.T., Huang C.Y., Chen C.H. Good response to gefitinib for lung adenocarcinoma with hyperamylasemia: a case report. *Chang Gung Med J.* 2008 Nov-Dec;31(6):606–11.
- Sinha S., Khan H., Timms P.M., Olagbhai O.A. Pancreatic-type hyperamylasemia and hyperlipasemia

- secondary to ruptured ovarian cyst: a case report and review of the literature. *J Emerg Med*. 2010 May;38(4):463–6. doi: 10.1016/j.jemermed.2008.04.042.
32. Kawakita T., Sasaki H., Hoshiba T., Asamoto A., Williamson E. Amylase-producing ovarian carcinoma: A case report and a retrospective study. *Gynecol Oncol Case Rep*. 2012 Jun 17;2(3):112–4. doi: 10.1016/j.gynor.2012.06.002.
 33. Srivastava R., Murphy M.J., Fraser C.G. Malignancy-associated hyperamylasaemia. *Ann Clin Biochem*. 2014 Sep;51(Pt 5):619. doi: 10.1177/0004563214531402.
 34. Vinicor F., Lehrner L.M., Karn R.C., Merritt A.D. Hyperamylasemia in diabetic ketoacidosis: sources and significance. *Ann Intern Med*. 1979 Aug;91(2):200–4. doi: 10.7326/0003-4819-91-2-200.
 35. Yadav D., Nair S., Norkus E.P., Pitchumoni C.S. Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol*. 2000 Nov;95(11):3123–8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03279.x.
 36. Sayiner Z.A., Inan Demiroğlu G., Akarsu E., Araz M. The Relationship Between Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Usage and Asymptomatic Amylase Lipase Increment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Turk J Pharm Sci*. 2020 Feb;17(1):68–73. doi: 10.4274/tjps.galenos.2018.83788.
 37. Sarathi V., Tirupati S., Sabinkar G., Mohan R. Hyperamylasemia is not Associated with Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in South Indian Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Appl Basic Med Res*. 2023 Apr-Jun;13(2):113–116. doi: 10.4103/ijabmr.ijabmr_503_22.
 38. Argiris A., Mathur-Wagh U., Wilets I., Mildvan D. Abnormalities of serum amylase and lipase in HIV-positive patients. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:1248 doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01074.x.
 39. Yoffe B., Bagri A.S., Tran T., Dural A.T., Shtenberg K.M., Khaoustov V.I. Hyperlipasemia associated with hepatitis C virus. *Dig Dis Sci*. 2003 Aug;48(8):1648–53. doi: 10.1023/a:1024744613671.
 40. Kim S.Y., Kim J.H., Kim C.H. et al. A case of pheochromocytoma with hyperamylasemia. *Korean J Gastroenterol*. 2003 Aug;42(2):172–5.
 41. Guruprasad C.S., Reghu K.S., Nair M., Kumary P.K. Asymptomatic Hyperamylasemia / Hyperlipasemia due to Pancreatic Infiltration in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian J Pediatr*. 2016 Jan;83(1):81–2. doi: 10.1007/s12098-015-1754-y.
 42. Sinha S., Khan H., Timms P.M., Olagbaiye O.A. Pancreatic-type hyperamylasemia and hyperlipasemia secondary to ruptured ovarian cyst: a case report and review of the literature. *J Emerg Med*. 2010 May;38(4):463–6. doi: 10.1016/j.jemermed.2008.04.042.
 43. Pezzilli R., Andreone P., Morselli-Labate A.M. et al. Serum pancreatic enzyme concentrations in chronic viral liver diseases. *Dig Dis Sci*. 1999 Feb;44(2):350–5. doi: 10.1023/a:1026662719514.
 44. Vaziri N.D., Chang D., Malekpour A., Radaht S. Pancreatic enzymes in patients with end-stage renal disease maintained on hemodialysis. *Am J Gastroenterol*. 1988 Apr;83(4):410–2.
 45. Araki T., Ueda M., Taketa K., Kosaka K. Pancreatic-type hyperamylasemia in end-stage renal disease. *Dig Dis Sci*. 1989 Sep;34(9):1425–7. doi: 10.1007/BF01538080.
 46. Frick T.W., Fryd D.S., Sutherland D.E., Goodale R.L., Simmons R.L., Najarian J.S. Hypercalcemia associated with pancreatitis and hyperamylasemia in renal transplant recipients. Data from the Minnesota randomized trial of cyclosporine versus antilymphoblast azathioprine. *Am J Surg*. 1987 Nov;154(5):487–9. doi: 10.1016/0002-9610(87)90260-1.
 47. Galasso PJ, Litin SC, O'Brien JF. The macroenzymes: a clinical review. *Mayo Clin Proc*. 1993 Apr;68(4):349–54. doi: 10.1016/s0025-6196(12)60129-3.
 48. Gallucci F, Madrid E, Esposito P, Uomo G. Association of macroamylasemia and type I macro-creatinine kinase. A case report. *JOP*. 2007 Sep 7;8(5):605–8.
 49. Wilding P., Cooke W.T., Nicholson G.I. Globulin-bound amylase. *Ann. Intern. Med*. 1964;(64):1053–1056.
 50. 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 Nov 2;277(18):941–6. doi: 10.1056/NEJM196711022771801.
 51. Sakallıoğlu O. Macroamylasemia; a dilemma in morbidity. *Balkan Med J*. 2015 Jul;32(3):330. doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15320.
 52. Galasso PJ, Litin SC, O'Brien JF. The macroenzymes: a clinical review. *Mayo Clin Proc*. 1993 Apr;68(4):349–54. doi: 10.1016/s0025-6196(12)60129-3.
 53. Goto H, Wakui H, Komatsuda A, Imai H, Miura AB, Fujita K. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia in a patient with systemic lupus erythematosus in remission. *Intern Med*. 2000 Dec;39(12):1115–8. doi: 10.2169/internalmedicine.39.1115.
 54. Klonof D.C. Macroamylasemia and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders. *West J Med*. 1980 Nov;133(5):392–407.
 55. Türkçapar N., Ozden A. Macroenzymes. *Güncel Gastroenterology*. 2005;9:161–6.
 56. Türkçapar N, Ozyüncü N, Idilman R, Ensari A, Soyulu K, Ozden A. Macroamylasemia in a patient with selective IgA deficiency and antiphospholipid antibodies. *Turk J Gastroenterol*. 2006;17:140–3.
 57. Torrent Vernetta A, Segarra Canton O. Macroamylasemia in Pediatrics. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:439–41. doi: 10.1157/13127999.
 58. Čáslenská J, Franeková J, Mačinga P, Jabor A. Significant elevations of serum amylase caused by macroamylase: Case reports and detection possibilities. *J Clin Lab Anal*. 2023 Mar;37(5): e24859. doi: 10.1002/jcla.24859.
 59. Barera G, Bazzigaluppi E, Viscardi M, Renzetti F, Bianchi C, Chiumello G, Bosi E. Macroamylasemia attributable to gluten related amylase autoantibodies: A case report. *Pediatrics*. 2001;107: E93. doi: 10.1542/peds.107.6.e93.
 60. Sagristani M, Guariglia R, Pocali B, De Rienzo M, Guastafierro S, Romano G, Tirelli A. Macroamylasemia in a patient with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2002 Aug;43(8):1705–7. doi: 10.1080/1042819021000003081.
 61. Machida T, Shizuka R, Yabe S, Kobayashi Y, Yomoda S, Sawamura M, Murakami M. Identification of amylase-binding monoclonal immunoglobulins in multiple myeloma associated with macroamylasemia. *Leuk Lymphoma*. 2012 Nov;53(11):2293–5. doi: 10.3109/10428194.2012.682310.
 62. Zaman Z, Van Orshoven A, Mariën G, Fevery J, Blanckaert N. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia. *Clin Chem*. 1994 Jun;40(6):939–42.
 63. Garcia-Gonzalez M., Defarges-Pons V., Monescillo A., Hernandez F., Cano-Ruiz A. Macrolipasemia and celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 1995 Dec;90(12):2233–4.
 64. Rabsztyń A., Green P.H., Berti I., Fasano A., Perman J.A., Horvath K. Macroamylasemia in patients with celiac

- disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1096–100. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03746.x.
65. Nikolskaya K.A., Bordin D.S., Vinokurova L.V., Malykh M.V., Dubtsova E.A. Hyperamylasemia – is it always pancreatitis? *Pharmateca*. 2019; 26(2): 130–35. (in Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2019.2.130–135.
Никольская К.А., Бордин Д.С., Винокурова Л.В., Малых М.В., Дубцова Е.А. Гиперамилаземия – всегда ли это панкреатит? *Фарматека*. 2019; 26(2): 130–35. doi: 10.18565/pharmateca.2019.2.130–135.
66. Goto H, Wakui H, Komatsuda A, Imai H, Miura AB, Fujita K. Simultaneous macroamylasemia and macrolipaseemia in a patient with systemic lupus erythematosus in remission. *Intern Med*. 2000 Dec;39(12):1115–8. doi: 10.2169/internalmedicine.39.1115.
67. Miyasaka K, Okamoto M, Hayashi M, Kuyama Y, Okada H, Furukawa Y, Momoi H. A case of pancreatic type hyperamylasemia associated with systemic lupus erythematosus – especially about mechanisms and incidence of P-type hyperamylasemia in SLE (author's transl). *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 1979 Nov;76(11):2286–91.
68. Aoki A, Hagiwara E, Atsumi Y, Shirai A, Igarashi T, Narita M, Matsunaga K, Ishigatsubo Y, Tani K, Okubo T. A case report of macroamylasemia with rheumatoid arthritis. *Ryumachi*. 1989 Jun;29(3):207–12.
69. Greenberg RE, Bank S, Singer C. Macroamylasaemia in association with the acquired immunodeficiency syndrome. *Postgrad Med J*. 1987 Aug;63(742):677–9. doi: 10.1136/pgmj.63.742.677.
70. Ganesh M, Salam I. Lessons to be learned: a case study approach – acute appendicitis masquerading as macroamylasaemia. *J R Soc Promot Health*. 2008 May;128(3):140–2. doi: 10.1177/1466424008089796.
71. Dreiling DA, Leichtling JJ, Janowitz HD. The amylase-creatinine clearance ratio. Diagnostic parameter or physiologic phenomenon? *Am J Gastroenterol*. 1974 Apr;61(4):290–6.
72. Gubergrits N.B., Lukashevich G.M., Zagorenko Yu.A. Macroamylasemia – a harmless misconception or dangerous ignorance? *Modern gastroenterology*. 2006; 6 (32):93–99. (in Russ.)
Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Загоренко Ю.А. Макроамилаземия – безобидное заблуждение или опасное незнание? *Сучасна гастроентерологія*. 2006; 6 (32):93–99.
73. Beşer OF, Laçinel S, Gülcü D, Kutlu T, Cullu Çokuğraş F, Erkan T. An easy method for diagnosing macro-aspartate aminotransferase: a case series. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25:568–570. doi: 10.5152/tjg.2014.7504.
74. Ono S, Kurata C, Nishimura N, et al. Importance of laboratory detection of macro-aspartate aminotransferase. *Int J Gen Med*. 2019;12:433–436. doi: 10.2147/IJGM.S224281.
75. Berk J.E. Macroamylasemia // *Bockus gastroenterology*. – 5. ed. – Philadelphia, 1995. – Vol. 4. – P. 2851–2860.
76. Mifflin T.E., Forsman R.W., Bruns D.E. Interaction of immo” bilized anti”salivary amylase antibody with human macroamyla” ses: implications for use in a pancreatic amylase assay to distin” guish macroamylasemia from acute pancreatitis. *Clin Chem*. 1989 Aug;35(8):1651–4.
77. Gullo L. Chronic nonpathological hyperamylasemia of pancreatic origin. *Gastroenterology*. 1996; Jun;110(6):1905–8. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8964417.
78. Gullo L. Familial pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas*. 2000 Mar;20(2):158–60. doi: 10.1097/00006676-200003000-00008.
79. Gullo L. Day-to-day variations of serum pancreatic enzymes in benign pancreatic hyperenzymemia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jan;5(1):70–4. doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.035.
80. Gullo L. Benign pancreatic hyperenzymemia. *Dig. Liver Dis*. 2007 Jul;39(7):698–702. doi: 10.1016/j.dld.2007.03.005.
81. Cook LJ, Musa OA, Case RM. Intracellular transport of pancreatic enzymes. *Scand J Gastroenterol*. 1996;219:1–5. doi: 10.3109/00365529609104990.
82. Rycyk A, Furtak P, Mądro A, Kasztelan-Szczerbińska B, Cichoż-Lach H. Gullo's syndrome – what do we know? *Prz Gastroenterol*. 2021;16(3):181–183. doi: 10.5114/pg.2020.101133.
83. Camões G, Ferreira DM, Santos A, Santos L. Asymptomatic Elevation of Pancreatic Enzymes: A Case of Gullo's Syndrome. *Cureus*. 2023 Sep 4;15(9): e44665. doi: 10.7759/cureus.44665.
84. Yang BL, Wu WC, Su CW, Wu JC, Yeh C, Lee SD. Healthy Chinese with benign pancreatic hyperenzymemia. *J Chin Med Assoc*. 2015 Oct;78(10):623–6. doi: 10.1016/j.jcma.2015.05.011.
85. Catanzaro R, Sciuto M, Adamo G, Guarrera M, Marotta F. Benign pancreatic hyperenzymemia-Gullo's syndrome: focus on this clinical challenge. A monocentric retrospective study. *Minerva Med*. 2019 Dec;110(6):490–498. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06046-4.
86. Humphries LL, Adams LJ, Eckfeldt JH, Levitt MD, McClain CJ. Hyperamylasemia in patients with eating disorders. *Ann Intern Med*. 1987 Jan;106(1):50–2. doi: 10.7326/0003-4819-106-1-50.
87. Gwirtsman HE, Kaye WH, George DT, Carosella NW, Greene RC, Jimerson DC. Hyperamylasemia and its relationship to binge-purge episodes: development of a clinically relevant laboratory test. *J Clin Psychiatry*. 1989 Jun;50(6):196–204.
88. Hempen I, Lehnert P, Fichter M, Teufel J. Hyperamylasemia in anorexia nervosa and bulimia nervosa. Indication of a pancreatic disease? *Dtsch Med Wochenschr*. 1989 Dec 8;114(49):1913–6. doi: 10.1055/s-2008-1066848.
89. Scheutzel P, Gerlach U. Alpha-amylase isoenzymes in serum and saliva of patients with anorexia and bulimia nervosa. *Z Gastroenterol*. 1991 Jul;29(7):339–45.
90. Kinzl J, Biebl W, Herold M. Significance of vomiting for hyperamylasemia and sialadenosis in patients with eating disorders. *Int J Eat Disord*. 1993 Jan;13(1):117–24. doi: 10.1002/1098-108x(199301)13:1<117::aid-eat2260130114>3.0.co;2-8.