

# МАКРОАМИЛАЗЕМИЯ — БЕЗОБИДНОЕ ЗАБЛУЖДЕНИЕ ИЛИ ОПАСНОЕ НЕЗНАНИЕ?

*Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, Ю.А. Загоренко*

Донецкий государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** макроамилаза, макроамилаземия, патогенез, диагностика, дифференциальная диагностика.

У заблуждения можно порой научиться  
большому, чем у правоты.

*Генри У. Лонгфелло,  
американский поэт*

Читая лекции врачам, мы неоднократно получали от них вопросы о больных, у которых значительно повышена активность амилазы в крови при ее нормальных показателях в моче и полном отсутствии каких-либо клинических проявлений. Каждый раз ответ состоял в рекомендации искать макроамилаземию (МАЕ). Наконец мы решили подробно осветить эту проблему, так как с ней действительно нередко сталкиваются практические врачи. Что же такое МАЕ? С одной стороны, это состояние — безобидное заблуждение, так как при МАЕ часто до постановки диагноза подозревают какие-то серьезные заболевания, прежде всего — поджелудочной железы, потому что МАЕ сопровождается гиперамилаземией. На самом же деле ничего опасного нет. И в этом смысле при МАЕ врач заблуждается по поводу тяжести заболевания. Но, с другой стороны, МАЕ — опасное незнание. Пациенты с МАЕ нередко подвергаются массе обследований, в том числе инвазивных. Выполняют даже ненужные оперативные вмешательства, назначают лечение *ex juvantibus*. Давайте же разберемся в этой достаточно сложной проблеме.

**Определение и формы.** P. Wilding и соавторы [50] описали клинику у пациента с длительной бессимптомной гиперамилаземией, которую объяснили связыванием амилазы сывороточными глобулинами. J.E. Berk и соавторы [32] опубликовали данные наблюдений за 3 пациентами с таким же феноменом и предложили термин «макроамилаземия». По их мнению, данное состояние возникает вследствие появления в кровотоке активных в ферментном отношении макромолекулярных комплексов, включающих амилазу. Эти комплексы вследствие большого размера плохо фильтруются почками и задерживаются в кровотоке. Это подтверждалось высокой активностью амилазы в крови и низкой в моче (рис. 1, 2).

Позже были опубликованы несколько обзоров по проблеме МАЕ, в которых были уточнены патогенез, диагностика этого состояния и выделены его формы [24, 47, 48, 51].

## **Формы (степени) МАЕ [18]:**

тип 1 — классическая форма, которая была описана первой [32, 50]. Характеризуется устойчивой гиперамилаземией, снижением уровня амилазы в

моче и относительно высокой концентрацией макроамилазного комплекса (то есть комплекса амилазы с белком) в сыворотке;

тип 2 — также характеризуется гиперамилаземией, но концентрация амилазы в моче может быть снижена незначительно, а соотношение макроамилазы (МА) и обычной амилазы в сыворотке крови гораздо меньше, чем при гиперамилаземии 1-го типа;

тип 3 — характеризуется нормальной активностью амилазы в сыворотке, нормальными показателями содержания амилазы в моче, а также обычно низким соотношением МА и обычной амилазы в сыворотке.

МА — это крупные молекулы, молекулярная масса которых варьирует в пределах от 150 000 до 2 000 000 (в норме молекулярная масса амилазы человека составляет 50 000—55 000) [31].

Молекула МА может теоретически представлять собой:

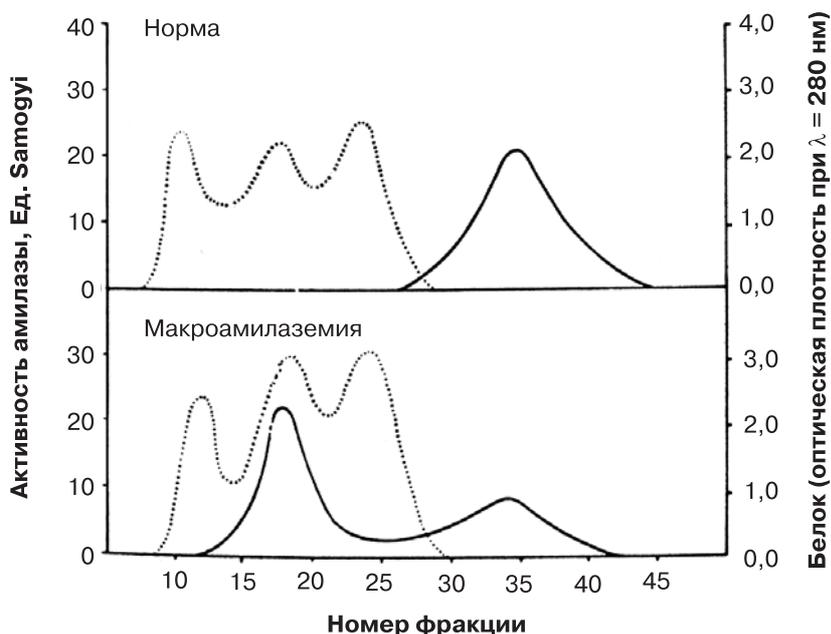
- 1) полимер нормальной амилазы;
- 2) аномальную амилазу;
- 3) комплекс нормальной сывороточной амилазы с белком;
- 4) комплекс нормальной сывороточной амилазы с небелковым веществом, например, с углеводами.

Результаты научных исследований подтверждают возможность существования при МАЕ комплекса нормальной амилазы с белками или углеводами. Подтверждений существования полимеров нормальной амилазы и аномальных вариантов амилазы не найдено [21, 51].

Чаще всего веществами, с которыми связана амилаза в крови при МАЕ, являются белки с высокой молекулярной массой. Чаще это иммуноглобулины А, реже — иммуноглобулины G [18, 29, 42].

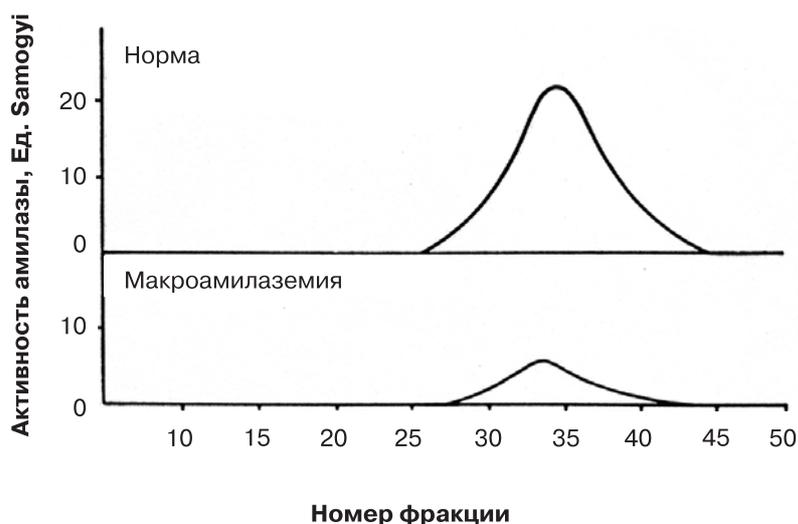
Подтверждением того, что МА обычно представляет собой амилазо-иммуноглобулиновый комплекс, сформировавшийся в результате реакции антиген—антитело, служит тот факт, что этот комплекс обнаруживают при различных аутоиммунных заболеваниях: целиакии [35, 36, 43, 47, 50], системной красной волчанке [20], ревматоидном артрите [4], а также при СПИДе [19].

Макроамилазные комплексы могут формироваться при наличии в крови аномальных белков, соединяю-



**Рис. 1. Фракции амилазы и белка в сыворотке здорового человека и пациента с макроамилаземией после фильтрации на декстрановом геле (по J.E. Berk и соавт., 1970).**

В нормальной сыворотке фракция амилазы (сплошная линия) определяется отдельно от белковых фракций (пунктирная линия). При макроамилаземии фракция амилазы «накладывается» на протеинограмму, а в месте, соответствующем нормальной фракции амилазы, определяется лишь небольшое ее количество. То есть основная часть амилазы в крови у пациента с макроамилаземией связана с белками



**Рис. 2. Амилаза в моче здорового человека и пациента с макроамилаземией после фильтрации на декстрановом геле (по J.E. Berk и соавт., 1970).**

В моче здорового человека определяется нормальный уровень амилазы. В моче пациента с макроамилаземией активность амилазы резко снижена, так как фильтрация фракции амилазы в крови, связанной с белками, затруднена и замедлена из-за большой молекулярной массы. В мочу попала лишь та фракция амилазы крови, которая соответствует амилазе в крови с обычной молекулярной массой, то есть соответствует второму подъему кривой амилазы крови у больного с макроамилаземией (см. рис. 1)

щихся с амилазой, например, при миеломной болезни [37].

Если в норме амилаза крови представлена двумя вариантами изоамилазы (панкреатической — Р-тип и слюнной — S-тип), то в состав МА входит преимущественно S-изоамилаза. При патологии поджелудочной железы в крови повышается преимущественно активность амилазы Р-типа, а при патологии слюнных желез — S-типа.

В состав МА могут входить не только иммуноглобулины, но и другие белки, например,  $\alpha$ -антитрипсин [40]. Молекулы МА могут также образоваться в результате связывания амилазы полисахаридами или гликопротеинами [1, 6].

Электрофоретическая подвижность молекул МА отличается от таковой нормальной амилазы сыворотки. Обычно выявляют широкую зону амилазной активности, сконцентрированную в основном в  $\alpha$ - $\beta$ -глобулиновой области [16]. Кроме того, МА имеет такие же особенности, как при хроматографии, изоэлектрическом фокусировании, ультрацентрифугировании, а также обладает специфическими характеристиками в отношении реакции на нагревание, способностями к диссоциации и имеет иммунологические свойства [51].

**Патогенез.** Существует несколько гипотез происхождения МАЕ. Так, D. Barrows и соавторы [7] и A. Helfat и соавторы [22] выявили МА в крови 1,5% больных, отобранных методом случайной выборки из госпитализированных пациентов с различными заболеваниями, у которых общая активность амилазы сыворотки была в пределах нормы. Так как иммуноглобулины в большинстве случаев являются компонентом МА, авторы объяснили свои данные появлением у пациентов во время различных заболеваний «воспалительных» белков в крови. Соединяясь с нормальной амилазой сыворотки, этот протеин может образовывать макромолекулу, но не может связать достаточное количество молекул амилазы, чтобы обеспечить общий подъем активности амилазы в сыворотке. У многих больных после выздоровления ис-

чезали молекулы МА из крови, что авторы объяснили элиминацией «воспалительных» белков.

Непостоянство обнаружения молекул МА в крови было также отмечено у некоторых больных с гиперамилазной МАЕ [21, 50].

Нередко МАЕ с гиперамилаземией выявляют при различных заболеваниях, сопровождающихся нарушением всасывания [24, 34, 47, 50]. На основании этих данных авторы предполагают, что амилаза может связываться с иммуноглобулинами в просвете кишки при различных ее заболеваниях. Вследствие повышенной проницаемости тонкой кишки образованный таким образом макроамилазный комплекс проникает в кровоток и циркулирует в нем [29, 38].

Данные об исчезновении МА из сыворотки больных целиакией после назначения аглютенной диеты [13, 27, 38, 46] согласуются с зависимостью между образованием МА и атрофией слизистой оболочки и другими изменениями в результате мальабсорбции. Интересно, что при целиакии описывают также макролипаземию [45]. Однако не удается обнаружить хотя бы один случай гиперамилазной МАЕ при болезни Крона [23].

МАЕ может развиваться при различных заболеваниях, в основе которых лежит выраженный воспалительный процесс, в том числе при инфекционных [3].

Выше при описании состава макроамилазного комплекса отмечалось, что этот комплекс может быть образован амилазой и макромолекулярными полисахаридами или гликопротеином. Конкретный клинический интерес в этой связи представляет возникновение МАЕ после назначения гидроксипропилового крахмала для увеличения объема крови [5, 26]. МАЕ может также возникнуть в результате воздействия других лекарственных средств [2].

**Частота МАЕ** достоверно не изучена, так как специальные исследования для выявления МАЕ не проводили. Имеющиеся в литературе фрагментарные сведения представлены в таблице. Они подтверждают, что МАЕ не является экзотическим состоянием и свидетельствуют о значительной частоте распрост-

Таблица. Частота макроамилаземии (по J.E. Berk, 1995)

Год	Автор	Случайно выбранные пациенты	Сахарный диабет	Здоровые		Амилаза в нормальной сыворотке	Гипер- амилаземия
				Взрослые	Дети		
1972	D. Barrows и соавторы [7]	9/440		1/251	0/200		
1974	A. Helfat и соавторы [22]		2/120				
1980	D.C. Klonoff [24]	14/1404				9/923	8/313
1983	T. Koda и соавторы [25]						2/9
1984	C.A. Isham и соавторы [44]						3/66
1985	C.E.L. Boyle и соавторы [11]						2/74
1986	R.W. Forsman [17]						278/2990
1988	A.L. Warshaw и соавторы [49]						7/117
1989	A. Van Duen и соавторы [12]						5/161
	Итого	23/1844 (1,2%)	2/120 (1,7%)	1/251 (0,4%)	0/200 (0%)	9/923 (1%)	305/3640 (8,4%)

ранения этого нарушения, заслуживающего серьезных клинических исследований [18]. Кроме того, диагностика МАЕ очень важна для исключения органического заболевания поджелудочной железы.

У МАЕ нет географических и расовых «предпочтений». Она несколько чаще встречается у мужчин (60,0%), чем у женщин (40,0%) [8]. Интересно, что МА не обнаруживают в крови, взятой из пуповины новорожденных [7]. МАЕ чаще всего возникает после 50 лет [24].

Нет подтверждений наследственного характера МАЕ [24].

**Клиника.** Клинические данные анализировали только у больных с 1-м и 2-м типами МАЕ, так как у них повышена активность амилазы в крови. При анализе причины гиперamilаземии диагностируют МАЕ с последующим изучением клинических проявлений. Клиника у больных с 3-м типом МАЕ не изучена, так как эти пациенты выпадают из поля зрения из-за отсутствия гиперamilаземии, и их выявляют только при целенаправленных исследованиях.

МАЕ не сопровождается конкретным симптомокомплексом. Хотя боль в животе весьма характерна для больных с МАЕ 1-го и 2-го типов, четкой причинно-следственной связи между ними не установлено. Боль в животе, как правило, является лишь поводом для углубленного обследования больного, иногда приводящего к выявлению МАЕ.

Главный клинический интерес к МАЕ при существовании у нас уровне знаний о ней заключается в необходимости научиться отличать ее от других состояний, сопровождающихся гиперamilаземией и требующих специального лечения [47, 48]. Однако можно ли утверждать, что обнаружение МАЕ исключает панкреатит или другие причины гиперamilаземии? Думаю, что нет. Ведь возможна ситуация, когда у пациента с МАЕ развился алкогольный или другой банальный панкреатит. На мой взгляд, сосуществование МАЕ и патологии поджелудочной железы возможно, конечно, при соответствующей клинике, например, панкреатите. В литературе описаны случаи сочетания МАЕ и панкреатита [14, 24]. Если же есть только гиперamilазная МАЕ без клинических проявлений панкреатита, то следует удовлетвориться диагнозом «макроamilаземия».

Острые состояния, которые сами по себе вызывают гиперamilаземию, иногда развиваются у больных, у которых МАЕ даже не подозревается. По мере ослабления симптомов острого заболевания активность амилазы в сыворотке снижается, но не исчезает совсем. Поскольку могут быть и другие объяснения устойчивой гиперamilаземии после перенесенного панкреатита (например, формирование псевдокисты), игнорирование возможности МАЕ может привести к проведению многочисленных ненужных и неинформативных исследований, включая диагностическую лапаротомию.

Боль в животе, на которую так часто жалуются больные с МАЕ 1-го и 2-го типов, в некоторых случаях можно объяснить сопутствующими заболеваниями, включая хронический панкреатит. Однако чаще всего причина такой боли остается неясной. Доминирующей является точка зрения, согласно которой частота боли при МАЕ объясняется лишь более час-

тым обследованием пациентов с болью. Тем не менее сохраняется возможность того, что МА или процесс, приводящий к ее формированию, может и сама каким-то образом вызывать боль в животе.

В дополнение можно сказать, что интересное, и во многих отношениях загадочное, явление МАЕ следует, вероятно, рассматривать как биохимическую аномалию, которую необходимо клинически отличать от других причин гиперamilаземии [9, 47, 48]. По крайней мере, на настоящий момент ее можно рассматривать как «биохимическую аберрацию», которую часто случайно обнаруживают при обследовании больного.

**Диагностика.** МАЕ следует подозревать в тех случаях, когда активность амилазы в крови устойчиво повышена без каких-либо явных причин, а активность амилазы в моче снижена без нарушения функции почек [41]. Однако эти симптомы не специфичны для МАЕ. Их можно обнаружить при гиперamilаземии S-типа — состоянии, при котором МА в крови не выявляют, а гиперamilаземия вызвана, главным образом, увеличением содержания в крови изоамилазы S-типа [10]. Кроме того, МАЕ может сопровождаться и нормальной активностью амилазы мочи (МАЕ типа 2), и даже нормальными показателями амилазы и в крови, и в моче (МАЕ типа 3). Поэтому для уверенного диагностирования МАЕ необходимо четкое подтверждение наличия молекул МА в крови.

Разработано несколько методов выявления МА в крови. Все они основаны на том или ином отличии молекулы МА от молекул обычной амилазы. Некоторые из этих методов являются прямыми, поскольку с их помощью устанавливают присутствие в крови амилазного комплекса, имеющего гораздо более высокую молекулярную массу, чем молекула нормальной амилазы на основе разделения белков сыворотки по молекулярной массе. Другие же методы являются непрямыми, так как они подтверждают наличие МА в крови не путем выявления самого амилазного комплекса, а основаны на выявлении какого-либо из его свойств. Прямые тесты имеют большее диагностическое значение и влекут за собой меньше технических и диагностических ошибок.

Для диагностики МАЕ используют колоночную, ускоренную жидкостную, тонкослойную хроматографию, ультрацентрифугирование, электрофорез, изоэлектрическое фокусирование, осаждение полиэтиленгликолем, оценку тепловой чувствительности амилазы, иммунологические методы (реакция с моноклональными антителами, использование антисыворотки к иммуноглобулинам-компонентам макроамилазного комплекса). Из перечисленных методов наиболее простые и быстрые электрофорез и тест с полиэтиленгликолем.

Кроме того, простым и доступным методом диагностики МАЕ является определение соотношения клиренсов амилазы и креатинина (клиренс<sub>А</sub>/клиренс<sub>К</sub>). Неспособность макроамилазного комплекса проходить через гломерулярный фильтр проявляется резким снижением соотношения клиренсов [30]. При гиперamilаземии и нормальной функции почек соотношение клиренс<sub>А</sub>/клиренс<sub>К</sub> менее 1% делает диагноз МАЕ достаточно вероятным. Но все же даже при таком низком соотношении клиренсов лучше провести

прямое исследование (например, хроматографию), так как снижение соотношения клиренсов возможно и при гиперамилаземии S-типа [10]. Следует также помнить о том, что МАЕ может не сопровождаться снижением соотношения клиренсов клиренс<sub>А</sub>/клиренс<sub>К</sub> (при МАЕ 2-го и 3-го типов) [15]. Напомним, что показатель вычисляют по формуле:

$$\frac{\text{клиренс}_A}{\text{клиренс}_K} = \frac{A_{\text{мочи}}}{A_{\text{крови}}} \times \frac{K_{\text{крови}}}{K_{\text{мочи}}} \times 100\%$$

где клиренс<sub>А</sub> — клиренс амилазы;  
клиренс<sub>К</sub> — клиренс креатинина;  
А<sub>мочи</sub> — амилаза мочи;  
А<sub>крови</sub> — уровень амилазы в крови;  
К<sub>мочи</sub> — уровень креатинина в моче;  
К<sub>крови</sub> — уровень креатинина в крови.

В норме амилазокреатининовый клиренс составляет 1—2,5% (по нашим данным). Некоторые авторы указывают более высокую границу нормы — 4%. При заболеваниях поджелудочной железы (в частности при панкреатитах) соотношение клиренсов повышается, причем увеличение его возможно даже при отсутствии гиперамилаземии и удерживается дольше нее. Такое разнонаправленное изменение соотношения клиренсов при МАЕ (снижение) и панкреатитах (повышение), простота, доступность и низкая стоимость исследования позволяют рекомендовать его и для диагностики МАЕ, и для ее дифференциальной диагностики.

**Дифференциальная диагностика** с МАЕ необходима, как правило, если у пациента гиперамилаземия неясного генеза. В этих ситуациях целесообразно использовать алгоритм, который начинается с простых тестов и постепенно продвигается к более сложным анализам в зависимости от предыдущих данных и технических возможностей конкретной лаборатории.

Приводим этот алгоритм (составленный J.E. Berk, 1995), причем еще раз акцентируем внимание на том, что первый и последующий его шаги целесообразно начинать только при неясной гиперамилаземии.

#### I шаг

Исследовать активность липазы сыворотки крови и определить соотношение клиренс<sub>А</sub>/клиренс<sub>К</sub>:

а) повышенная липазная активность сыворотки крови, а также нормальное (1—4%) или повышенное (> 4%) соотношение клиренс<sub>А</sub>/клиренс<sub>К</sub> скорее всего указывают на заболевание поджелудочной железы, при этом МАЕ маловероятна.

б) нормальная активность липазы в крови и низкое отношение клиренс<sub>А</sub>/клиренс<sub>К</sub> без нарушения функции почек свидетельствуют о МАЕ → переход ко II шагу.

#### II шаг

Провести осаждение полиэтиленгликолем:

а) осаждение более чем 73% амилазной активности сыворотки крови вполне надежно подтверждает МАЕ. Однако если клиника и результаты методов визуализации поджелудочной железы указывают на ее заболевание, то следует перейти к III шагу;

б) 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 подтверждения или отрицания МАЕ, но лучше перейти к III шагу.

#### III шаг

К сожалению, анализы на этом этапе сложны и, вероятно, могут осуществляться только в научно-исследовательских лабораториях:

а) одним из методов с высокой надежностью диагностики МАЕ является хроматография, которую проводят с помощью стандартной методики или с использованием ускоренной жидкостной хроматографии. Кроме того, этот метод позволяет обнаружить повышенную активность в крови амилазы Р-типа, что будет свидетельствовать о заболевании поджелудочной железы (панкреатите);

б) другой метод основан на комбинированной иммунохимической технологии [39].

Даже если при выполнении всех шагов диагностики и дифференциальной диагностики доказано наличие МА в сыворотке крови, следует помнить, что МАЕ иногда может «сосуществовать» с заболеванием поджелудочной железы [14, 51]. В этом случае МАЕ следует трактовать как сопутствующее заболевание, но не проявление или осложнение панкреатита.

**Лечение.** Так как МАЕ не имеет клинических проявлений, то она, по-видимому, не требует специального лечения. Лечение должно быть направлено на заболевание, которое, возможно, спровоцировало развитие МАЕ (см. выше).

В настоящее время нет способов эффективного разделения *in vivo* макроамилазного комплекса. Если даже в перспективе это станет возможным, то неясно, что это даст с клинической точки зрения. Ведь не доказано, что разделение макроамилазного комплекса избавляет от боли в брюшной полости.

Серьезной проблемой является часто повторяющаяся боль в животе неясного происхождения, на которые зачастую жалуются пациенты с МАЕ. К сожалению, в настоящее время им не может быть предложено ничего большего, кроме симптоматической терапии.

**Прогноз.** Совершенно очевидно, что МАЕ может быть временной и преходящей. О чем свидетельствует исчезновение МАЕ? На этот важный с клинической точки зрения вопрос пока ответить нельзя из-за недостатка информации. У пациентов с МАЕ 3-го типа доказана временная связь между исчезновением из крови МА и выздоровлением от заболевания, которое, возможно, спровоцировало МАЕ [28].

Аналогичная связь отмечена у некоторых больных с МАЕ 1-го и 2-го типов [21, 38], в частности у пациентов с синдромом мальабсорбции при целиакии после назначения аглутеновой диеты.

А что же происходит при персистирующей МАЕ? Данные об этих случаях слишком ограничены и разноречивы, что не позволяет дать аргументированный ответ. У подавляющей части этих пациентов многие годы нет никаких клинических проявлений, но у некоторых возникают эпизоды боли в брюшной полости без какой-либо органической основы. И хотя далеко не все ясно в патогенезе, диагностике, лечении и прогнозе МАЕ, ее вполне оправдано рассматривать как неопасное биохимическое отклонение от нормы, которое может существовать в течение многих лет без очевидных последствий и так же неожиданно исчезать. И все-та-

ки целесообразно накапливать знания об эпидемиологии, этиологии, патогенезе и клиническом значении МАЕ. Особенно важно уточнить прогноз этого состояния, чтобы окончательно убедиться в отсутствии необходимости в его лечении.

У такого заблуждения, как МАЕ, можно многому научиться (см. эпиграф), и прежде всего — тщательному проведению дифференциальной диагностики при гиперamilаземии. И тогда МАЕ останется только временным заблуждением, но не опасным незнанием.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A case of glycoprotein containing macroamylasemia associated with acute pancreatitis at early gestation / H. Sakai, A. Funakoshi, T. Kimura et al. // *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.*— 1979.— Vol. 76.— P. 2279—2285.
2. A case of hyperthyroidism displaying macroamylasemia during the course of mercazol treatment / Y. Nakashima, A. Funakoshi, T. Kimura et al. // *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.*— 1980.— Vol. 77.— P. 798—802.
3. A case of lung infection due to *Mycobacterium abscessus* (M. abscessus) complicated with primary macroamylasemia / K. Matsuzawa, K. Tsukaguchi, H. Okamura et al. // *Nihon Kokyūki Gakkai Zasshi.*— 2004.— Vol. 42, N 6.— P. 519—522.
4. A case report of macroamylasemia with rheumatoid arthritis / A. Aoki, E. Hagiwara, Y. Atsumi et al. // *Ryumachi.*— 1989.— Vol. 29.— P. 207—212.
5. A comparison between naturally occurring macroamylasemia and macroamylasemia induced by hydroxyethyl-starch / H.K. Durr, C. Bode, R. Krupinski et al. // *Eur. J. Clin. Invest.*— 1978.— Vol. 8.— P. 189—191.
6. A study of the nature of macroamylasemia complex / T. Kitamura, K. Yoshioka, E. Ehara et al. // *Gastroenterology.*— 1977.— Vol. 73.— P. 46—51.
7. Barrows D., Berk J.E., Fridhandler L. Macroamylasemia survey of prevalence in a mixed population // *N. Engl. J. Med.*— 1972.— Vol. 286.— P. 1352.
8. Berk J.E. Macroamylasemia // *Bockus gastroenterology.*— 5. ed.— Philadelphia, 1995.— Vol. 4.— P. 2851—2860.
9. Berk J.E. Macroamylasemia: a biochemical aberration in search of a disease // *West. J. Med.*— 1980.— Vol. 133.— P. 433—435.
10. Berk J.E., Fridhandler L., Montgomery K. Simulation of macroamylasemia by salivary-type («S-type») hyperamylasemia // *Gut.*— 1973.— Vol. 14.— P. 726—729.
11. Boyle C.E.L., Fraser C.G. Macroamylasemia: how common is it? // *Br. Med. J.*— 1985.— Vol. 291.— P. 1389.
12. Comparison of some recent methods for the differentiation of elevated serum amylase and the detection of macroamylasemia / A. Van Duen, C. Cobbaert, A. Van Orshoven et al. // *Ann. Clin. Biochem.*— 1989.— Vol. 26.— P. 422—426.
13. Deprettere A.J., Eykens A., Van Hoof V. Disappearance of macroamylasemia in a celiac patient after treatment with a gluten-free diet // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*— 2001.— Vol. 33, N 3.— P. 346—348.
14. Diabetic ketoacidosis associated with mumps virus infection: occurrence in a patient with macroamylasemia / M.B. Block, J.E. Berk, L. Fridhandler et al. // *Ann. Intern. Med.*— 1973.— Vol. 78.— P. 663—667.
15. Durr H.K., Bindrich D., Bode J.C. The frequency of macroamylasemia and the diagnostic value of the amylase to creatinine clearance ratio in patients with elevated serum amylase activity // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1977.— Vol. 12.— P. 701—705.
16. Electrophoretic characteristics of macroamylasemia serum / J. Davis, J.E. Berk, S. Take et al. // *Clin. Chim. Acta.*— 1971.— Vol. 35.— P. 1416—1417.
17. Forsman R.W. Macroamylase: prevalence, distribution of age, sex, amylase activity, and electrophoretic mobility // *Clin. Biochem.*— 1986.— Vol. 19.— P. 250—253.
18. Fridhandler L., Berk J.E. Macroamylasemia // *Adv. Clin. Chem.*— 1978.— Vol. 20.— P. 267—286.
19. Greenberg R.E., Bank S., Singer C. Macroamylasemia in association with acquired immunodeficiency syndrome // *Postgrad. Med. J.*— 1987.— Vol. 63.— P. 677—679.
20. Hasselbacher P., Meyers H.R., Passero F.C. Serum amylase and macroamylase in patients with systemic lupus erythematosus // *Rheumatology.*— 1988.— Vol. 27.— P. 198—201.
21. Hedger R.W., Hardison W.G.M. Transient macroamylasemia during an exacerbation of acute intermittent porphyria // *Gastroenterology.*— 1971.— Vol. 60.— P. 903—908.
22. Helfat A., Berk J.E., Fridhandler L. The prevalence of macroamylasemia. Further study // *Am. J. Gastroenterol.*— 1974.— Vol. 62.— P. 54—58.
23. Hyperamylasemia in inflammatory bowel disease / D. Katz, S. Bank, R.L. Greenberg et al. // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1988.— Vol. 10.— P. 627—630.
24. Klonoff D.C. Macroamylasemia and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders // *West. J. Med.*— 1980.— Vol. 133.— P. 392—407.
25. Koda T., Kuratsune H., Kurahori T. A simplified method for detecting macroamylasemia by measuring serum amylase activity at different reaction temperatures // *Gastroenterol. Jpn.*— 1983.— Vol. 18.— P. 216—222.
26. Kohler H., Kirch W., Horstmann H.J. Hydroxyethyl starch-induced macroamylasemia // *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.*— 1977.— Vol. 15.— P. 428—431.
27. Larvol L., Chagnon J.P., Cerf M. Celiac disease and macroamylasemia // *Am. J. Gastroenterol.*— 1991.— Vol. 86.— P. 788.
28. Leclerc P., Forest J.C. Electrophoretic determination of isoamylases in serum with commercially available reagents // *Clin. Chem.*— 1982.— Vol. 28.— P. 37—40.
29. Levitt M.D., Cooperband S.R. Hyperamylasemia from the binding of serum amylase by an 11S IgA globulin // *N. Engl. J. Med.*— 1968.— Vol. 278.— P. 474—478.
30. Levitt M.D., Rappoport M., Cooperband S.R. The renal clearance of amylase in renal insufficiency, acute pancreatitis and macroamylasemia // *Ann. Intern. Med.*— 1969.— Vol. 71.— P. 919—925.
31. Levitt M.D., Duane W.C., Cooperband S.R. Study of macroamylase complexes // *J. Lab. Clin. Med.*— 1972.— Vol. 80.— P. 414—422.
32. Macroamylasemia: a newly recognized cause for elevated serum amylase activity / J.E. Berk, H. Kizu, P. Wilding et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1967.— Vol. 227.— P. 941—946.
33. Macroamylasemia: serum and urine amylase characteristics / J.E. Berk, H. Kizu, S. Take et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 1970.— Vol. 53, N 3.— P. 223—229.
34. Macroamylasemia associated with malabsorption and cryoglobulinemia: clinical and biological study of a new case / J.P. Touboul, P. Hadchouel, H. Hirsch-Marie et al. // *Med. Chir. Dig.*— 1974.— Vol. 3.— P. 419—426.
35. Macroamylasemia attributable to gluten-related amylase autoantibodies: a case report / G. Barera, E. Bazzigaluppi, M. Viscardi et al. // *Pediatrics.*— 2001.— Vol. 107, N 6.— P. E93.
36. Macroamylasemia in patients with celiac disease / A. Rabsztyń, P.H. Green, I. Berti et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 96, N 4.— P. 1096—1100.
37. Macroamylasemia in a patient with multiple myeloma / M. Sagristani, R. Guariglia, B. Pocali et al. // *Leuk. Lymphoma.*— 2002.— Vol. 43, N 8.— P. 1705—1707.

38. Malabsorption and macroamylasemia / H.J.F. Hodgson, K.B. Whitaker, B.T. Cooper et al. // *Am. J. Med.*— 1980.— Vol. 69.— P. 451—457.
39. *Mifflin T.E., Forsman R.W., Bruns D.E.* Interaction of immobilized anti-salivary amylase antibody with human macroamylases: implications for use in a pancreatic amylase assay to distinguish macroamylasemia from acute pancreatitis // *Clin. Chem.*— 1989.— Vol. 35.— P. 1651—1654.
40. *Mishler J.M., Oxon D.P., Durr G.H.K.* Macroamylasemia induced by hydroxyethyl starch: confirmation by gel filtration analysis of serum and urine // *Am. J. Clin. Pathol.*— 1980.— Vol. 74.— P. 387—391.
41. *Nieminen U.* Macroamylasemia — an elevated blood amylase level without an illness // *Duodecim.*— 2001.— Vol. 117, N 12.— P. 1257—1260.
42. *Ohtani H., Sakaguchi K., Sato M.* Protein contents and binding modes of immunoglobulin-amylase complexes // *J. Clin. Pathol.*— 1982.— Vol. 45.— P. 385—389.
43. *Sanders D.S.* Macroamylasemia in celiac disease: a novel observation, but what does it mean? // *Am. J. Gastroenterol.*— 2002.— Vol. 97, N 4.— P. 1068.
44. Screening for macroamylase in a community hospital / C.A. Isham, N.A. Ridgeway, R. Hedrick et al. // *Clin. Chem.*— 1984.— Vol. 30.— P. 741—742.
45. Simultaneous presence of macroamylase and macrolipase in a patient with celiac disease / T. Oita, A. Yamashiro, F. Mizutani et al. // *Rinsho Byori.*— 2003.— Vol. 51, N 10.— P. 974—977.
46. *Van Gossum A., Cremer M.* Macroamylasemia disappearance after gluten withdrawal // *Dig. Dis. Sci.*— 1989.— Vol. 34.— P. 964—965. Letter.
47. *Van Gossum A.* Macroamylasemia: a biochemical or clinical problem? // *Dig. Dis.*— 1989.— Vol. 7.— P. 19—27.
48. *Van Gossum A.* Macroamylasemia in 1987 // *Acta Gastroenterol. Belg.*— 1987.— Vol. 21.— P. 225—234.
49. *Warshaw A.L., Hawboldt M.M.* Puzzling persistent hyperamylasemia, probably neither pancreatic nor pathologic // *Am. J. Surg.*— 1988.— Vol. 155.— P. 433—456.
50. *Wilding P., Cooke W.T., Nicholson G.I.* Globulin-bound amylase // *Ann. Intern. Med.*— 1964.— Vol. 64.— P. 1053—1056.
51. *Zackowski J.J., Bruns D.E.* Biochemistry of human alpha amylase isoenzymes // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*— 1985.— Vol. 21.— P. 283—322.

## МАКРОАМІЛАЗЕМІЯ — НЕШКІДЛИВА ОМАНА ЧИ НЕБЕЗПЕЧНЕ НЕЗНАННЯ?

**Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, Ю.А. Загоренко**

У статті представлено визначення і форми макроамілаземії, проаналізовано її патогенез, клінічне значення та прогноз. Особливої уваги надано методам діагностики макроамілаземії, наведено алгоритм її диференціальної діагностики.

## MACROAMYLASEMIA — HARMLESS FALLACY OR DANGEROUS IGNORANCE

**N.B. Gubergrits, G.M. Lukasevich, Y.A. Zagorenko**

The article represents definition and forms of macroamylasemia, analysis of its pathogenesis, clinical significance and prognosis. A special attention is paid to macroamylasemia diagnostics, the algorithm for its differential diagnostics has been presented.