

# Тайны, загадки и мистерии макроамилаземии

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина

<sup>2</sup>Центр здорового сердца, Украина

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

*Большое искусство — не давать до конца узнать себя,  
вечно оставаться тайной  
Кристиан Фридрих Геббель*

На протяжении последних десятилетий определение уровня основных панкреатических ферментов (амилазы, липазы, трипсина) прочно вошло в практику гастроэнтерологов и терапевтов. Скрининговый анализ энзимов поджелудочной железы (ПЖ) привел к увеличению случаев диагностики панкреатической гиперферментемии, порой бессимптомной, при которой проведение стандартных объективных и визуализирующих методов исследований не приводит к выявлению какой-либо значимой патологии, способной объяснить резкое отклонение лабораторных показателей от нормативных значений.

Наиболее часто практикующие врачи сталкиваются с возрастанием уровня амилазы, которое в одних случаях называют гиперамилаземией, а в некоторых ситуациях ошибочно применяют термин «макроамилаземия» (МАЕ), не зная точно его значение. Несмотря на то, что изучение МАЕ началось в 60–70 гг. XX века, до сих пор точно не известны эпидемиологические аспекты и патогенетические механизмы ее формирования, не определены факторы, ускоряющие ее развитие. МАЕ продолжает бережно хранить свои тайны и секреты. В целом ряде публикаций, подготовленных нами, мы объясняли дефиницию МАЕ, характеризовали диагностические подходы и тактику ведения пациентов с подобными аномалиями, описывали разнообразные клинические случаи [1–3]. На протяжении последних нескольких лет опубликовано много исследований, выявивших новые аспекты МАЕ, которые мы хотим представить медицинской общественности. Однако прежде чем преступить к изложению этих данных, необходимо разобрать основные физиологические аспекты синтеза и экскреции амилазы.

## От физиологических особенностей к дефинициям

Амилаза представляет собой гидролитический фермент, который катализирует (ускоряет) гидролиз (процесс разложения исходного вещества на

составляющие молекулы) полисахаридов, преимущественно крахмала и гликогена, до простых моно- и дисахаридов (мальтоза, глюкоза). Основными органами, способными продуцировать  $\alpha$ -амилазу, являются слюнные железы (здесь синтезируется особая S-форма  $\alpha$ -амилазы, получившая свое название от места ее образования — *glandulae salivariae*) и ПЖ (в которой образуется панкреатическая или P-форма фермента — *pancreas*). Однако не стоит забывать и про неосновные источники амилазы: яичники, фаллопиевы трубы, тонкая и толстая кишка, печень также обладают способностью продуцировать данный фермент. Безусловно, их секреторная активность в норме значительно уступает таковой ПЖ, слюнных желез, но при некоторых заболеваниях эти органы могут стать причиной значительного повышения сывороточной концентрации амилазы.

Еще один нюанс, требующий пристального внимания, — это почечная экскреция амилазы. С мочой организм человека покидают P- и S-форма  $\alpha$ -амилазы, однако 65% амилазной активности мочи обусловлено панкреатической изоформой. Поэтому сложилось мнение, что рост уровня уроамилазы свидетельствует о функциональном состоянии ПЖ. Однако данный постулат неточен, ведь амилаза обладает способностью соединяться с иммуноглобулинами или другими белками плазмы крови, образуя настолько крупные комплексы, что они утрачивают способность проходить через почечные клубочки. В таких случаях содержание амилазы в моче будет либо снижаться, либо оставаться в пределах нормативных значений, тогда как в сыворотке крови концентрация фермента значительно возрастет. Причем увеличение активности амилазы в сыворотке крови может носить устойчивый и чрезвычайно длительный характер. Именно такой механизм формирования МАЕ описали J. E. Berk [6, 7] и P. Wilding [54]; впоследствии его классифицировали как МАЕ 1-го типа (табл. 1).

Таблица 1

Формы МАЕ (по L. Fridhandler et al., 1978) [12]

Параметр	МАЕ 1-го типа	МАЕ 2-го типа	МАЕ 3-го типа
Амилаза крови	Уровень повышен	Уровень повышен	Соответствует норме
Макроамилаза	Высокая концентрация	Высокая концентрация	Незначительно повышена
Соотношение макроамилазы к общей амилазе крови	Резко повышено	Увеличено, но в значительной меньшей степени по сравнению с 1-м типом	Низкое соотношение
Уроамилаза	Значительно снижена	Нормальное содержание или незначительное снижение	Соответствует норме

Подробное изучение феномена, описанного J. Berk и P. Wilding, позволило установить, что макроамилаза — это чрезвычайно крупная молекула амилазы: если молекулярный вес «обычной» амилазы составляет всего 50 000–55 000 Да, то вес макроамилазы варьирует в пределах 150 000–2 000 000 Да [33, 34]. Высказывались предположения, что макроамилаза может представлять собой полимер обычной амилазы, аномальную форму фермента, комплекс нормальной сывороточной амилазы с белком либо соединение неизменной амилазы сыворотки крови с небелковым веществом (углеводом).

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 [57]. Чаще всего веществами, с которыми связывается амилаза крови при МАЕ, являются белки с высоким молекулярным весом: иммуноглобулины А либо иммуноглобулины G [42]. В состав макроамилазы могут входить не только иммуноглобулины, но и другие белки, например  $\alpha$ -антитрипсин [40], а также полисахариды или гликопротеин [46]. Еще одной значимой особенностью макроамилазы является электрофоретическая подвижность ее молекул, что позволяет использовать данное свойство для обнаружения данной изоформы амилазы при проведении хроматографии, изоэлектрическом фокусировании, ультрацентрифугировании [11, 57].

Исходя из вышесказанного, становятся понятны дефиниции гиперамилаземии и МАЕ: под гиперамилаземией понимают повышение уровня амилазы крови, тогда как МАЕ является только одним из ее вариантов — рост сывороточной концентрации амилазы может быть обусловлен появлением крупных молекул макроамилазы наряду с наличием неизменных молекул этого фермента. В ряде случаев, когда технические возможности лаборатории не позволяют провести точное определение МАЕ, тем самым помогая ей сохранить свое инкогнито, клиницисты вынуждены ограничиться формулировкой «гиперамилаземия».

#### **Гиперлипаземия и макролипаземия**

Изолированное повышение уровня липазы в сыворотке крови встречается достаточно редко. Как правило, гиперлипаземия сочетается

с панкреатической гиперамилаземией, иногда — с гипертрипсинемией. Такое сочетание, как правило, является результатом повреждения ткани ПЖ, т. е. панкреатита. Однако в некоторых случаях регистрируют длительно существующую бессимптомную гиперферментемию. В таких случаях говорят о хронической бессимптомной панкреатической гиперферментемии (ХБПГ), известной также как по имени профессора, впервые описавшего данную аномалию, — синдром Гулло. Первоначально L. Gullo описал серию случаев повышения активности панкреатических ферментов с изолированным или комбинированным 2–15-кратным ростом активности основных панкреатических ферментов. Проведя тщательное физикальное, лабораторно-инструментальное обследование (ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (РХПГ)), L. Gullo не нашел признаков какой-либо органической патологии, которая могла бы объяснить повышение активности ферментов ПЖ. Этиология ХБПГ остается окончательно не изученной, однако наиболее вероятный патогенетический механизм этого симптомокомплекса обусловлен дефектом базолатеральной поверхности ацинарных клеток, секретирующих ферменты, что может привести к возрастанию пассажа энзимов в кровотоки [19, 20]. Высказывается мнение о связи изменений с дефектами вирсунгианова протока [14]. Заподозрить этот синдром можно на основании отягощенного семейного анамнеза ХБПГ, приема лекарственных препаратов (парацетамол, стероиды, эфедрин, химиотерапия). Несмотря на чрезвычайно редкую распространенность изолированной гиперлипаземии, в литературе есть сообщения о доброкачественном течении этой биохимической аномалии у детей [35], взрослых [48, 56], при воспалительных заболеваниях кишечника [27].

Однако спустя некоторое время после первого описания гиперлипаземии в рамках синдрома Гулло были отмечены случаи макролипаземии: исследователи зафиксировали способность липазы образовывать крупные молекулярные комплексы с иммуноглобулинами А, G [58]. Подобно макроамилазе, большой молекулярный вес макролипазы (более 300 кДа) не позволяет ей пройти через клубочки почек, способствуя тем самым увеличению концентрации макролипазы в крови с последующим развитием макролипаземии [17, 58]. Причины

формирования макролипаземии подобны таковой при МАЕ: различные воспалительные, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания, протекающие с повышением уровня иммуноглобулинов, могут способствовать связыванию липазы с белками и повышению концентрации макролипазы в крови [17]. В связи со сходными причинами и патогенезом МАЕ и макролипаземии они могут сочетаться друг с другом [17, 43, 58]. Стандарт диагностики макролипаземии еще пока не разработан, но в научных исследованиях макролипазу обнаруживают посредством реакции иммунопреципитации с использованием человеческих антител к IgA1 и IgA2 [17, 43], хроматографии, твердофазного иммуноферментного анализа [44, 58]. Подобно МАЕ, выявление макролипаземии не является признаком поражения ткани ПЖ и, соответственно, остроого или хронического панкреатита, хотя может сопутствовать патологии ПЖ. Зафиксированы случаи выявления макролипаземии у больных системной красной волчанкой [17], целиакией [15, 43, 58], болезнью Крона [44], а также у относительно здоровых лиц [28]. По причине относительно небольшой изученности, клиническая и прогностическая значимость макролипаземии точно не ясна. Высказываются мнения, что макролипаземия, подобно МАЕ, может иметь доброкачественное течение и не нуждается в специфической терапии [28, 58]. Однако, учитывая воспалительно-аутоиммунный фон ее возникновения, возможно, что по мере появления новых доказательных данных, макролипаземия может стать одним из прогностических маркеров подобных заболеваний.

### Распространенность и факторы риска МАЕ

Несмотря на то, что распространенность МАЕ точно не известна по причине отсутствия специальных исследований, имеющиеся литературные данные не подтверждают «экзотичность» МАЕ, свидетельствуя о высокой распространенности этой биохимической аномалии [12]. Согласно фундаментальной монографии J. E. Berk, опубликованной в 1995 г. и посвященной МАЕ [7], распространенность гиперамилаземии в общей популяции составляет 8,4%, среди больных сахарным диабетом она встречается с частотой 1,7%, у относительно здоровых лиц – 0–0,4%. У МАЕ нет географических и расовых «предпочтений». Ее несколько чаще диагностируют у мужчин (60,0% случаев), чем у женщин (40,0% случаев) [6, 7]. Как правило, МАЕ выявляют у лиц старше 50 лет; данные, подтверждающий наследственный характер МАЕ, отсутствуют [30].

По данным E. Galassi et al., на протяжении 5 лет наблюдавших за пациентами с доброкачественной панкреатической гиперферментемией (n=183), у 74,9% участников констатировали одновременное повышение уровня всех трех панкреатических ферментов (амилазы, липазы, изоамилазы), тогда как МАЕ диагностировали у 4,3% пациентов [13].

Относительно недавно опубликованы результаты исследования W. Gonoj et al., в котором

анализировались условия возникновения МАЕ [14]. Осуществляя плановый медицинский осмотр за кортой относительно здоровых лиц (n=554), исследователи выявили 14 пациентов с идиопатической панкреатической гиперамилаземией или гиперлипаземией. Всем участникам с высоким уровнем амилазы выполнили магнитно-резонансную холангио-панкреатографию. Проанализировав полученные данные, специалисты констатировали, что обнаружение МАЕ, гиперлипаземии достоверно чаще сопровождается наличием анатомических аномалий со стороны протока ПЖ по сравнению со здоровыми лицами: у них выявляли pancreas divisum (21,4% vs 2,7%), извилистость основного панкреатического протока (21,4% vs 4,1%), вирсунгоцеле (14,3% vs 1,1%), дилатацию основного протока ПЖ (14,3% vs 2,3%). Воспользовавшись статистической обработкой данных, W. Gonoj et al. определили независимые факторы возникновения хронической бессимптомной МАЕ, гиперлипаземии; ими оказались: пожилой возраст ( $\geq 65$  лет; отношение шансов (ОШ) 8,76), наличие pancreas divisum (ОШ 13,2), извилистость основного панкреатического протока (ОШ 8,95), вирсунгоцеле (ОШ 17,6).

### Патогенетические механизмы

Точный патогенез развития бессимптомной и вторичной МАЕ еще не определен. С момента разработки первых гипотез, объясняющих механизмы ее возникновения, прошло уже достаточно много времени, но это практически не повлияло на них: основные постулаты не претерпели значимых изменений. Согласно господствующей теории, МАЕ развивается вследствие воспалительных процессов различной этиологии, ведь воспаление сопровождается повышением уровня иммуноглобулинов, которые являются одним из основных составляющих компонентов макроамилазы [24]. Появлению МАЕ может способствовать любой воспалительный процесс, как инфекционного, так и аутоиммунного генеза. Известны случаи возникновения МАЕ у больных туберкулезом [39], целиакией [47, 57], системной красной волчанкой [23], ревматоидном артрите [5], а также СПИДом [18].

Другая теория связывает повышение уровня МАЕ с нарушением всасывания в кишечнике: изменения абсорбции питательных веществ на фоне воспалительной патологии тонкой кишки могут провоцировать связывание амилазы с иммуноглобулинами, способствуя образованию макроамилазного комплекса и поступлению его в кровоток [30, 57]. Эту теорию подтверждают сведения о нивелировании МАЕ из сыворотки больных целиакией после назначения им аглютиновой диеты [25, 51], демонстрируя тем самым зависимость между образованием макроамилазы и атрофией, другими изменениями слизистой оболочки на фоне мальабсорбции.

Некоторые авторы связывают появление МАЕ с приемом некоторых лекарственных средств, способных провоцировать образование макроамилазного комплекса. Например, введение гидроксипрокси-этилкрахмала с целью увеличения объема крови

сопровождалось возникновением МАЕ [32]. МАЕ может также возникнуть в результате воздействия мерказолила [41], антипсихотиков [9, 10]. М. Е. Seylan et al. зафиксировали МАЕ у больного 35 лет, принимавшего сертралин в стандартной дозе (25–50 мг/сут) на протяжении двух лет по поводу депрессии [9]. Пациент не злоупотреблял алкоголем, не страдал желчнокаменной болезнью, не имел каких-либо клинических проявлений панкреатита. После постепенного уменьшения дозы сертралина с последующей его заменой другим антипсихотиком уровень амилазы начал постепенно снижаться и спустя 20 дней достиг верхней границы нормативных значений [9].

### Диагностика

Разработано несколько методов выявления макроамилазы в крови. Все они основаны на том или ином отличии молекулы макроамилазы от молекул обычной амилазы. Некоторые из этих методов являются прямыми, поскольку с их помощью устанавливают присутствие в крови амилазного комплекса, имеющего гораздо более высокий молекулярный вес, чем молекула нормальной амилазы, на основе разделения белков сыворотки по молекулярному весу. Другие же методы являются непрямыми, так как они подтверждают наличие макроамилазы 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 хроматографии, 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 простыми и быстрыми являются электрофорез и тест с полиэтиленгликолем.

К сожалению, в большинстве лабораторий ни один из перечисленных выше тестов не выполняется. Вероятно, с аналогичной проблемой сталкиваются не только отечественные, но и зарубежные клиницисты. Поэтому в практической деятельности большое распространение получило определение МАЕ, основанное на неспособности макроамилазного комплекса проходить через гломерулярный фильтр, посредством расчета соотношения клиренсов амилазы и креатинина [33, 34]. Напомним, что этот показатель вычисляют по формуле:

$$\frac{\text{КлиренсА}}{\text{КлиренсК}} = \frac{\text{Амочи}}{\text{Акрови}} \times \frac{\text{Ккрови}}{\text{Кмочи}} \times 100\%,$$

где *КлиренсА* — клиренс амилазы; *КлиренсК* — клиренс креатинина; *Амочи* — амилаза мочи; *Акрови* — амилаза крови; *Кмочи* — креатинин мочи; *Ккрови* — креатинин крови.

В норме амилазокреатининовый клиренс составляет 1–2,5% (по нашим данным). Некоторые авторы указывают более высокую границу нормы — 4%. При заболеваниях ПЖ (в частности при панкреатитах) соотношение клиренсов повышается, причём увеличение показателя возможно даже при отсутствии гиперамилаземии, и удерживается дольше неё. 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 её дифференциальной диагностики в практическом здравоохранении.

### Клиническая значимость

Главный клинический интерес к МАЕ при существующем у нас уровне знаний заключается в необходимости научиться отличать ее от других состояний, сопровождающихся гиперамилаземией и требующих специального лечения (табл. 2). Обнаружение МАЕ не позволяет исключить алкогольный или другой банальный панкреатит. Существование МАЕ и патологии ПЖ вряд ли будет бессимптомным, и ее появление следует ожидать при наличии выраженной «панкреатической» симптоматики. МАЕ, как правило, не сопровождается появлением какой-либо значимой клинической картины. Несмотря на то, что абдоминально-болевой синдром характерен для МАЕ 1-го и 2-го типов, четкой причинно-следственной связи между возникновением боли и появлением гиперамилаземии не установлено. Боли в животе, как правило, являются лишь поводом для углубленного обследования больного, иногда приводящего к выявлению МАЕ. Боли в животе, на которые 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 таких болей остается неясной.

Достаточно часто развитие МАЕ связывают с проведением диагностических и лечебных оперативных вмешательств на органах брюшной полости, которые могут сопровождаться непосредственным или косвенным повреждением ПЖ. Вероятность появления изолированной МАЕ после выполнения оперативных вмешательств подтверждено результатами различных исследований и описанием отдельных клинических случаев [4]. Причем некоторые исследователи подчеркивают, что повышение уровня амилазы можно ожидать не только при абдоминальных вмешательствах, но и при выполнении кардиологических операций [4, 45]. Так, осуществляя аортокоронарное шунтирование с использованием аппарата экстракорпорального кровоснабжения, ученые зафиксировали возникновение бессимптомной доброкачественной МАЕ у 88% пациентов. Причем уровень амилазы начинал возрастать с 20-й минуты после остановки сердца (5% случаев) и продолжал расти еще на протяжении суток: спустя 6 и 24 ч пребывания в отделении интенсивной терапии рост уровня амилазы зафиксировали у 26% и 30% пациентов, соответственно. Причем ни у одного пациента

Таблица 2

Заболевания, сопровождающиеся МАЕ (по M. Crook et al., 2014, с изменениями) [10]

Группа нозологий	Заболевания и провоцирующие факторы
Патология ПЖ (при этом МАЕ не является симптомом патологии ПЖ, а лишь сопутствующим феноменом)	Острый панкреатит/обострение хронического панкреатита, хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, обструкция протока ПЖ, острый холецистит
Заболевания желудочно-кишечного тракта	Вирусные гепатиты, цирроз печени, перфорация язвы желудка, кишечная непроходимость, перитонит, мезентериальный тромбоз, обструкция приводящей петли кишечника после гастрэктомии, воспалительные заболевания кишечника, периапулярные дивертикулы, травма живота, пищевая аллергия, целиакия
Оперативные и диагностические вмешательства	Диагностические процедуры и операции на органах брюшной полости и малого таза, кардиохирургические вмешательства, трансплантация печени
Гинекологическая патология	Сальпингит, внематочная беременность, кисты и злокачественные опухоли яичников
Злокачественные новообразования	Рак легких, щитовидной железы, предстательной железы, почек, молочных желез, гемобласты
Полиорганная патология	ВИЧ/СПИД, острая порфирия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, диабетический кетоацидоз
Заболевания слюнных желез	Паротит, камни протоков или опухоли слюнных желез, болезнь Шегрена
Прием лекарственных препаратов	Парацетамол, кортикостероиды, мерказолил, сертралин, азатиоприн, рокситромицин

резкое развитие МАЕ не сопровождалось появлением клиники острого панкреатита.

Описаны случаи бессимптомной МАЕ после выполнения хирургического вмешательства на позвоночнике [31], вторичной инфильтрации ПЖ на фоне острой лимфобластной анемии [22], пероральной баллонной энтероскопии [50]. Пересадка аутологических гемопоэтических стволовых клеток при прогрессирующей нейробластоме может сопровождаться развитием МАЕ [55].

Несмотря на вышеприведенные данные, некоторые специалисты смогли доказать безопасность выполнения хирургических манипуляций на ПЖ именно благодаря отсутствию роста МАЕ. Так, S. Liu et al. подчеркивают безопасность проведения РХПГ на основании отсутствия взаимосвязи между распространенностью тяжелого постэндоскопического РХПГ-ассоциированного панкреатита среди пациентов, перенесших эндоскопическую баллонную дилатацию большого дуоденального сосочка или эндоскопическую сфинктеротомию в сочетании с баллонной дилатацией этого анатомического образования (2,6% vs 0%;  $p=0,257$ ) [37]. Исследователи не выявили статистически значимой взаимосвязи между выполнением указанного лечебно-диагностического вмешательства и развитием МАЕ (4,4% vs 5,6%;  $p=0,954$ ), признав эндоскопическую баллонную дилатацию большого дуоденального сосочка безопасным методом лечения холедохолитиаза [37].

Значимое повышение уровня амилазы в крови происходит при пищевой аллергии. К такому выводу пришли японские исследователи, исследовав содержание амилазы в крови пациентов, страдавших IgE-опосредованной пищевой аллергией немедленного типа ( $n=120$ ), после проведения перорального провокационного теста [29]. В подгруппе

больных с положительными результатами провокационного теста у 33,3% пациентов зафиксировали значимое повышение уровня амилазы  $>100$  Ед/л (медиана — 642 Ед/л). В 5 случаях рост уровня амилазы крови сопровождался увеличением сыровоточной концентрации липазы. Получив такие данные, M. Kimura et al. предположили, что обнаружение МАЕ при пищевой аллергии может свидетельствовать о вовлечении ПЖ в патологический процесс: «ПЖ является органом-мишенью при пищевой аллергии немедленного типа» [29].

Недавно опубликован метаанализ, в котором анализировалась клиническая значимость выявления ХБПГ [52]. Проанализировав результаты 8 исследований, в рамках которых всем пациентам с ХБПГ проводили магнитно-резонансную холангиопанкреатографию с/без секретина или проводили эндоскопическое ультразвуковое исследование ( $n=521$ ), исследователи установили, что вероятность получения нормальных результатов визуализирующих исследований можно ожидать всего лишь в 56,6% случаев (95% доверительный интервал (ДИ) 41,9–70,2). У некоторых участников с ХБПГ выявили признаки неопластического поражения ПЖ (2,2%; 95% ДИ 1,2–4,1), хронического панкреатита (16,2%; 95% ДИ 10,2–24,8), обнаружили кисты (12,8%; 95% ДИ 8,2–19,3) или доброкачественные образования (17,2%; 95% ДИ 11,9–24,2) в ткани ПЖ [52]. Несмотря на выявление лабораторных и инструментальных признаков поражения ПЖ, прогноз почти у  $1/3$  обследованных пациентов остался неясным. Принимая во внимание, что в ряде случаев изолированная МАЕ может предшествовать повышению уровня других панкреатических ферментов и ХБПГ, при обследовании таких больных в 50% случаев следует ожидать обнаружения анатомических аномалий и/или признаков структурной патологии ПЖ.

### **МАЕ как прогностический маркер**

В отличие от бессимптомной МАЕ и относительно доброкачественного ее течения при кардио-васкулярных операциях, возникновение МАЕ после оперативного вмешательства на органах брюшной полости, особенно на ПЖ, желчном пузыре, двенадцатиперстной кишке не является благоприятным прогностическим признаком. Значительное повышение уровня амилазы после выполнения панкреатодуоденэктомии признано прогностическим маркером осложненного течения постоперационного периода: возникновение МАЕ может свидетельствовать о развитии желудочно-кишечного кровотечения (8,8% vs 2,5%;  $p < 0,01$ ), формировании фистулы ПЖ (15,1% vs 2,5%;  $p < 0,01$ ), возникновении инфекционного осложнения (9,2% vs 3,3%;  $p = 0,04$ ) по сравнению с больными, у которых постоперационный период протекал без МАЕ [53].

D. Spector et al. предложили контролировать уровень амилазы у пациентов, перенесших шунтирование желудка с гастроэноанастомозом по Ру, для прогнозирования развития постоперационной тонкокишечной непроходимости [49].

МАЕ — ранний предиктор смертности при остром отравлении паракватом (быстро действующим пестицидом, широко употребляющимся в развивающихся странах для уничтожения сорняков). Наблюдая за пациентами, отравившимися паракватом, S. Liu et al. констатировали, что острое отравление этим гербицидом в 33,3% случаев сопровождается МАЕ [36]. При этом наибольший уровень МАЕ регистрировали при сопутствующей острой почечной недостаточности по сравнению с больными без признаков острой почечной недостаточности ( $p < 0,001$ ). Ученые установили, что МАЕ является независимым предиктором смертельного исхода в течение ближайших 90 дней (ОШ 3,644; 95% ДИ 1,684–7,881;  $p = 0,001$ ).

### **МАЕ и неопластическая патология**

Первый случай вторичной МАЕ, обусловленной карциномой яичника, был описан в 1976 г., с того времени в медицинской литературе подобные клинические случаи рассматриваются неоднократно. Несмотря на частое выявление МАЕ при злокачественном перерождении ткани яичника, механизм значительного повышения уровня амилазы в крови еще точно не изучен. Предполагается, что он может быть обусловлен неопластической трансформацией клеток, предрасполагая к появлению структур, способных экспрессировать ген *AMY1*, увеличивая тем самым биосинтез слюнной амилазы и эктопической продукции этого фермента [21, 38].

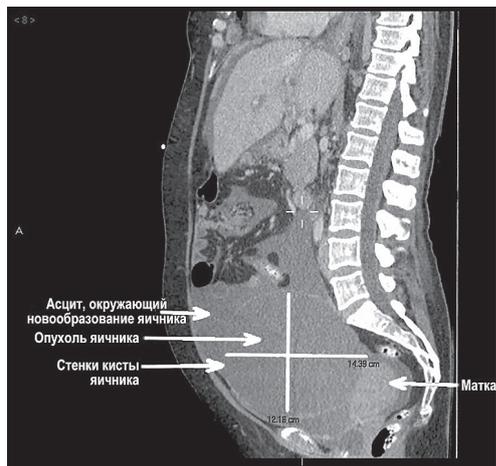
D. Huang et al. описали случай карциномы яичника, при котором клиническая картина основного заболевания протекала под маской «острого панкреатита» и сопровождалась значимым повышением уровня амилазы крови [26].

S. Burden et al. также подчеркивают, что МАЕ не всегда является патогномичным признаком поражения ПЖ, а может быть симптомом неопластического заболевания [8]. Специалисты на протяжении нескольких лет наблюдали за пациенткой

80 лет с вроде бы доброкачественной МАЕ. Поначалу повышение уровня амилазы оставалось бессимптомным, однако спустя 2 года у пациентки развилась диарея, появились эпизоды рвоты, пациентка отметала снижение массы тела и уменьшение аппетита. При проведении визуализирующих методов исследования обнаружена опухоль правого яичника без признаков вовлечения в патологический процесс ткани ПЖ [8].

Подобный клинический случай представили S. Guo et al.: исследователи описали внезапный изолированный рост уровня амилазы у 46-летней пациентки, которую на протяжении 2 дней беспокоил неожиданно возникший абдоминально-болевой синдром [21]. С целью исключения острого панкреатита определили уровень амилазы и констатировали резкое увеличение этого показателя. Больной назначена стартовая консервативная терапия острого панкреатита, которая позволила быстро нивелировать болевой синдром, однако в ходе инструментального обследования выявлено объемное образование правого яичника, размером более 12 см. Больной выполнено объемное оперативное вмешательство — гистерэктомия, билатеральная сальпингоовариэктомия с одновременной оментэктомией, аппендэктомией. Впоследствии пациентка прошла несколько курсов химиотерапии. Основываясь на собственном клиническом опыте, при выявлении МАЕ S. Guo et al. настаивают на обязательном исключении неопластического поражения органов малого таза, в частности яичников [21].

Это мнение разделяют J. Logie et al., подчеркивая способность некоторых злокачественных опухолей яичников секретировать амилазу [38] и рекомендуя учитывать альтернативные причины возникновения МАЕ, особенно если клиническая картина не соответствует типичной картине заболевания ПЖ. К такому выводу английские специалисты пришли, наблюдая за состоянием 50-летней пациентки, которую сталостораживать увеличение живота в размерах, несмотря на снижение аппетита, и появление одышки. На протяжении предыдущих нескольких лет пациентка практически не обращалась за медицинской помощью, т. к. чувствовала себя удовлетворительно и не имела значимых проблем со здоровьем. В ходе лабораторного обследования выявлена МАЕ, однако J. Logie et al. высказали предположение об отсутствии связи между ростом уровня амилазы и поражением ПЖ. Дополнительно определив сывороточные маркеры рака яичника и выполнив компьютерную томографию, врачи обнаружили новообразование яичника больших размеров (14×12×11 см) с признаками метастатического поражения брюшины, лимфатических узлов, значимый асцит (рис. 1), двухсторонний плеврит. При этом признаки поражения самой ПЖ, перипанкреатической клетчатки, отека железы отсутствовали, но зафиксированы высокие значения опухолевых маркеров, таких как СА-125 и раково-эмбрионального антигена. Впоследствии диагноз был подтвержден гистологически: диагностирована мелкоклеточная карцинома.

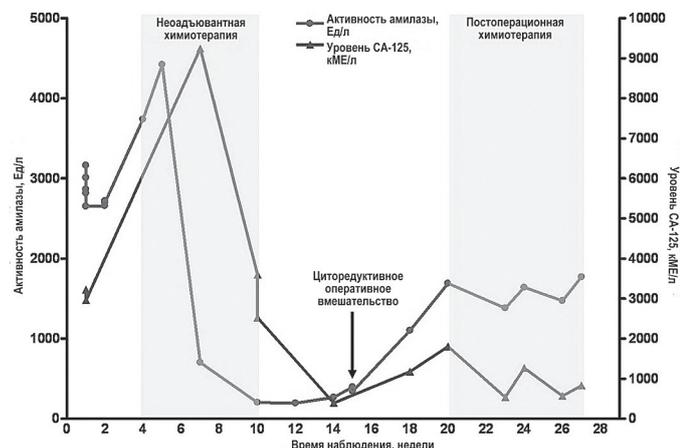


**Рис. 1.** МАЕ у пациентки со злокачественной кистой яичника (по J. Logie et al., 2015) [38]

Несмотря на то, что первоначальным рабочим диагнозом был острый панкреатит и опухолевое поражение органов брюшной полости, врачи исключили иные причины повышения уровня сывороточной амилазы: перфорацию пептической язвы, непроходимость тонкой кишки, инфаркт органов пищеварительного тракта, диабетический кетоацидоз, поражение слюнных желез. Наблюдая за состоянием пациентки после перенесенного оперативного и химиотерапевтического лечения, J. Logie et al. зафиксировали следующую динамику МАЕ (рис. 2). На фоне цитотоксической химиотерапии, лучевой терапии и оперативного вмешательства уровень МАЕ снизился, однако спустя небольшой отрезок времени он снова начал возрастать. Последующее увеличение уровня МАЕ трактовали как рецидив заболевания (подобные изменения также описаны в литературе). Основываясь на данных фактах, J. Logie et al. расценивают увеличение уровня МАЕ как потенциальный прогностический маркер прогрессирования карциномы яичника.

### Лечение

К вопросу необходимости медикаментозного лечения МАЕ следует подойти осторожно. С одной стороны, если МАЕ не имеет клинических проявлений, то она, по-видимому, не требует никакого специального лечения. Симптоматическая МАЕ требует обязательного выяснения причины ее



**Рис. 2.** МАЕ у пациентки со злокачественной кистой яичника (по J. Logie et al., 2015) [38]

появления и коррекции заболевания, которое спровоцировало ее развитие.

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

Серьезной проблемой являются часто повторяющиеся боли 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.

### Основные положения

- Помимо ПЖ и слюнных желез, способностью продуцировать амилазу обладают яичники, фаллопиевы трубы, тонкая и толстая кишка, печень.
- Макроамилаза — комплекс амилазы с иммуноглобулином (А или G, возможно, Е), обладающий высокой молекулярной массой.
- МАЕ — это частная форма гиперамилаземии, простой способ диагностики которой состоит в расчете соотношения клиренсов амилазы и креатинина.
- В случае повышения уровня сывороточной  $\alpha$ -амилазы следует рассмотреть вероятность ее непанкреатического генеза, особенно при отсутствии специфической «панкреатической» симптоматики.
- Определение концентрации уроамилазы позволяет исключить МАЕ, обусловленную снижением почечного клиренса амилазы.
- Существует высокая вероятность выявления у пациентов с МАЕ анатомических аномалий со стороны протока ПЖ: pancreas divisum, извилистости основного панкреатического протока, вирсунгоцеле, дилатации основного протока ПЖ.
- Рост МАЕ в раннем постоперационном периоде после выполнения оперативного вмешательства на органах брюшной полости является неблагоприятным прогностическим признаком.
- Выявление МАЕ у женщин, особенно пожилого возраста, может являться поводом для исключения новообразования яичников, фаллопиевых труб.
- МАЕ может сочетаться с макролипаземией.
- Специфического лечения бессимптомной МАЕ не существует.

### Заключение

Несмотря на относительную доброкачественность МАЕ, не следует забывать о других причинах ее повышения, которые часто могут выпадать из поля зрения, являясь потенциальной причиной диагностических ошибок. Как поступить при выявлении МАЕ? Изначально считать ее доброкачественным, неопасным биохимическим отклонением, способным существовать на протяжении многих лет без очевидных пагубных последствий, а затем так же неожиданно исчезать? Либо учитывать существующую вероятность ее вторичного повышения при различных заболеваниях, в том

числе неопластических процессах (табл. 2)? Исходя из выбранной позиции, следует советовать воздержаться от проведения дополнительных исследований или, наоборот, настаивать на проведении развернутого онкологического поиска? Отсутствие четких международных, доказательно выверенных рекомендаций не позволяет дать однозначный ответ на этот вопрос. Вероятно, следует провести хотя бы минимальный диагностический онкоскрининг, учитывая тот факт, что МАЕ чаще возникает у лиц старшей возрастной группы. Тщательное изучение эпидемиологии, этиологии,

патогенеза МАЕ позволит в будущем максимально точно оценить клиническое значение этого биохимического отклонения и разработать оптимальный алгоритм действий врача при ее выявлении. Завершить наше повествование мы хотели бы словами британского премьер-министра Уинстона Черчилля, которого как-то попросили предсказать, как поступит Россия. Если немного изменить ответ знаменитого политика, то наша финальная фраза примет такую форму: «Я не могу предсказать действий МАЕ. Это загадка, завернутая в тайну, обернутую в мистику».

#### Литература:

1. Губергриц Н. Б., Зубов, А. Д., Голубова О. А., Фоменко П. Г., Дугад Лув, Дугад Куш. Клиническое наблюдение макроамелаземии на фоне спленоза вследствие посттравматической спленэктомии (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2014. № 1 (22). С. 50–56.
2. Губергриц Н. Б., Музыка С. В. Клиническое наблюдение эозинофильного эзофагита в сочетании с макроамилаземией. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 5. С. 100–115.
3. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Загоренко Ю. А. Макроамилаемия — безобидное заблуждение или опасное незнание? *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 32 (6). С. 93–99.
4. Algin H. I., Parlar A. I., Yildiz I., Altun Z. S., Islekel G. H., Uyar I., Tulukoglu E., Karabay O. Which mechanism is effective on the hyperamylasaemia after coronary artery bypass surgery? *Heart Lung Circ*. 2017. Vol. 26, No 5. P. 504–508.
5. Aoki A., Hagiwara E., Atsumi Y. et al. A case report of macroamylaseemia with rheumatoid arthritis. *Ryumachi*. 1989. Vol. 29. P. 207–212.
6. Berk J. E. Macroamylaseemia. *Bockus gastroenterology*. 5 ed. Philadelphia, 1995. Vol. 4. P. 2851–2860.
7. Berk J. E., Kizu H., Wilding P. et al. Macroamylaseemia: a newly recognized cause for elevated serum amylase activity. *N. Engl. J. Med*. 1967. Vol. 227. P. 941–946.
8. Burden S., Poon A. S., Masood K, Didi M. Hyperamylasaemia: pathognomonic to pancreatitis? *BMJ Case Rep*. 2013. pii: bcr2013009567.
9. Ceylan M. E., Evrensel A., Önen Ünsalver B. Hyperamylaseemia Related to Sertraline. *Korean J. Fam Med*. 2016. Vol. 37, No 4. P. 259.
10. Crook M. A. Hyperamylasaemia: don't forget undiagnosed carcinoma. *Ann. Clin. Biochem*. 2014. Vol. 51, No 1. P. 5–7.
11. Davis J., Berk J. E., Take S. et al. Electrophoretic characteristics of macroamylaseemia serum. *Clin. Chim. Acta*. 1971. Vol. 35. P. 1416–1417.
12. Fridhandler L., Berk J. E. Macroamylaseemia. *Adv. Clin. Chem*. 1978. Vol. 20. P. 267–286.
13. Galassi E., Birtolo C., Migliori M., Bastagli L., Gabusi V., Stanghellini V., De Giorgio R. A 5-year experience of benign pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas*. 2014. Vol. 43, No 6. P. 874–878.
14. Gallucci F., Buono R., Ferrara L., Madrid E., Miraglia S., Uomo G. Chronic asymptomatic hyperamylaseemia unrelated to pancreatic diseases. *Adv. Med. Sci*. 2010. Vol. 55. P. 143e5.
15. Garcia-Gonzalez M., Defarges-Pons V., Monescillo A., Hernandez F., Cano-Ruiz A. Macrolipasemia and celiac disease. *Am. J. Gastroenterol*. 1995. Vol. 90, No 12. P. 2233–2234.
16. Gonoï W., Hayashi T. Y., Hayashi N., Abe O. Association between chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia and pancreatic ductal anomalies: a magnetic resonance cholangiopancreatography study. *Abdom. Radiol (NY)*. 2019. Vol. 44, No 7. P. 2494–2500.
17. Goto H., Wakui H., Komatsuda A., Imai H., Miura A., Fujita K. Simultaneous macroamylaseemia and macrolipasemia in a patient with systemic lupus erythematosus in remission. *Internal Medicine*. 2000. Vol. 39, No 12. P. 1115–1118.
18. Greenberg R. E., Bank S., Singer C. Macroamylaseemia in association with acquired immunodeficiency syndrome. *Postgrad. Med. J*. 1987. Vol. 63. P. 677–679.
19. Gullo L. Benign pancreatic hyperenzymemia. *Dig. Liver Dis*. 2007. Vol. 39. P. 698e702.
20. Gullo L. Day-to-day variations of serum pancreatic enzymes in benign pancreatic hyperenzymemia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2007. Vol. 5. P. 70e4.
21. Guo S., Lv H., Yan L., Rong F. Hyperamylaseemia may indicate the presence of ovarian carcinoma: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97, No 49. P. e13520.
22. Guruprasad C. S., Reghu K. S., Nair M., Kumary P. K. Asymptomatic hyperamylaseemia/hyperlipaseemia due to pancreatic infiltration in acute lymphoblastic leukemia. *Indian J. Pediatr*. 2016. Vol. 83, No 1. P. 81–82.
23. 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.
24. Helfat A., Berk J. E., Fridhandler L. The prevalence of macroamylaseemia. Further study. *Am. J. Gastroenterol*. 1974. Vol. 62. P. 54–58.
25. Hodgson H. J., Whitaker K. B., Cooper B. T. et al. Malabsorption and macroamylaseemia. *Am. J. Med*. 1980. Vol. 69. P. 451–457.

26. Huang D. Y., Miao Y., Li Q. Ovarian carcinoma-associated hyperamylasemia masquerading as acute pancreatitis: a case report. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017. No 56 (10). P. 767–769.
27. Ihekweazu F. D., Nagy-Szakal D., Fishman D. S., Kellermayer R. Hyperlipasemia in pediatric inflammatory bowel diseases. *Pancreas*. 2016. Vol. 45, No 2. e 2–3.
28. Keating J. P., Lowe M. E. Persistent hyperlipasemia caused by macrolipase in an adolescent. *J. Pediatr*. 2002. Vol. 141, No 1. P. 129–131.
29. Kimura M., Ito Y., Shimomura M., Yoneda K., Naito C., Adachi Y., Meguro T. Neutrophilia and hyperamylasemia in patients with immediate food allergy. *Pediatr. Int*. 2019. Vol. 61, No 1. P. 23–30.
30. Klonoff D. C. Macroamylasemia and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders. *West. J. Med*. 1980. Vol. 133. P. 392–407.
31. Kobayashi K., Imagama S., Ito Z., Ando K., Shinjo R., Yagi H., Hida T., Ito K., Ishikawa Y., Ishiguro N. Hyperamylasemia and pancreatitis following posterior spinal surgery. *J. Orthop. Sci*. 2015. Vol. 20, No 6. P. 967–972.
32. Kohler H., Kirch W., Horstmann H. J. Hydroxyethyl starch-induced macroamylasemia. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm*. 1977. Vol. 15. P. 428–431.
33. Levitt M. D., Duane W. C., Cooperband S. R. Study of macroamylase complexes. *J. Lab. Clin. Med*. 1972. Vol. 80. P. 414–422.
34. 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.
35. Lionetti E., Francavilla R., Leonardi S., Tomarchio S., Gennaro A., Franzonello C., La Rosa M. Two rare cases of benign hyperlipasemia in children. *World J. Clin. Cases*. 2014. Vol. 2, No 1. P. 16–19.
36. Liu S., Wang Q., Zhou R., Li C., Hu D., Xue W., Wu T., Mohan C., Peng A. Hyperamylasemia as an early predictor of mortality in patients with acute paraquat poisoning. *Med. Sci. Monit*. 2016. Vol. 22. P. 1342–1348.
37. Liu S.S., Chang X.H., Song J.T., Chen J., Wen J. F., Hu Y., Huang Q. Q., Guan J. M., Xu J. Risks of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and hyperamylasemia after endoscopic papillary balloon dilation: a retrospective analysis. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech*. 2019. Vol. 29, No 4. P. 280–284.
38. Logie J. J., Cox M., Sharkey J. et al. A multidisciplinary approach to an unusual cause of hyperamylasemia. *BMJ Case Rep*. 2015.
39. Matsuzawa K., Tsukaguchi K., Okamura H. et al. A case of lung infection due to Mycobacterium abscessus (M. abscessus) complicated with primary macroamylasemia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2004. Vol. 42, No 6. P. 519–522.
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. Nakashima Y., Funokoshi A., Kimura T. et al. A case of hyperthyroidism displaying macroamylasemia during the course of mercazol treatment. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 1980. Vol. 77. P. 798–802.
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. Oita T., Yamashiro A., Mizutani F., Tamura A., Sakizono K., Okada A. Simultaneous presence of macroamylase and macrolipase in a patient with celiac disease. *Rinsho Byori*. 2003. Vol. 51, No 10. P. 974–977.
44. Okumura Y., Tamba J., Shintani Y., Yoshioka U., Inoue H., Fujiyama Y., Bamba T. Macrolipasemia in Crohn's disease. *Pancreas*. 1998. Vol. 16, No 2. P. 205–220.
45. Oudart J. B., Ledon S., Poncet A., Maquart F. X., Ramont L. Hyperamylasemia after cardiac surgery: which significance? *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 2011. Vol. 69, No 2. P. 223–227.
46. Sakai H., Funakoshi A., Kimura T. et al. A case of glycoprotein containing macroamylasemia associated with acute pancreatitis at early gestation. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 1979. Vol. 76. P. 2279–2285.
47. Sanders D. S. Macroamylasemia in celiac disease: a novel observation, but what does it mean? *Am. J. Gastroenterol*. 2002. Vol. 97, No 4. P. 1068.
48. Schnedl W. J., Enko D., Mangge H., Schenk M., Lackner S., Holasek S. Benign pancreatic hyperenzymemia (Gullo syndrome), histamine intolerance, and carbohydrate malabsorption. *Proc. (Bayl Univ. Med. Cent.)*. 2017. Vol. 30, No 2. P. 177–178.
49. Spector D., Perry Z., Shah S., Kim J. J., Tarnoff M. E., Shikora S. A. Roux-en-Y gastric bypass: hyperamylasemia is associated with small bowel obstruction. *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2015. Vol. 11, No 1. P. 38–43.
50. Tsujikawa T., Bamba S., Inatomi O., Hasegawa H., Ban H., Nishida A., Imaeda H., Itoh A., Saotome T., Sasaki M., Andoh A. Factors affecting pancreatic hyperamylasemia in patients undergoing peroral single-balloon enteroscopy. *Dig. Endosc*. 2015. Vol. 27, No 6. P. 674–678.
51. Van Gossom A., Cremer M. Macroamylasemia disappearance after gluten withdrawal. *Dig. Dis. Sci*. 1989. Vol. 34. P. 964–965.
52. Vanella G., Arcidiacono P. G., Capurso G. Chronic Asymptomatic Pancreatic Hyperenzymemia (CAPH): Meta-analysis of pancreatic findings at second-level imaging. *Pancreatology*. 2019. Vol. 19, No 2. P. 237–244.
53. Wang H., Shao Z., Guo S. W., Jing W., Song B., Li G., He T. L., Zhou X. Y., Zhang Y. J., Zhou Y. Q., Hu X. G., Jin G. Analysis of prognostic factors for hyperamylasemia following pancreaticoduodenectomy. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2019. Vol. 57, No 7. P. 534–539.
54. Wilding P., Cooke W. T., Nicholson G. I. Globulin-bound amylase. *Ann. Intern. Med*. 1964. Vol. 64. P. 1053–1056.

55. Yamazaki F., Terashima K., Kiyotani C., Mori T. Two cases of macroamylasemia after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for advanced neuroblastoma. *Transplantation*. 2014. Vol. 98, No 1. P. e5–6.
56. Yang B. L., Wu W. C., Su C. W., Wu J. C., Yeh C., Lee S. D. Healthy Chinese with benign pancreatic hyperenzymemia. *J Chin Med Assoc*. 2015. Vol. 78, No 10. P. 623–626.

57. Zackowski J. J., Bruns D. E. Biochemistry of human alpha amylase isoenzymes. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci*. 1985. Vol. 21. P. 283–322.
58. Zaman Z., Van Orshoven A., Mariën G., Fevery J., Blanckaert N. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia. *Clinical Chemistry*. 1994. Vol. 40, No 6. P. 939–942.

УДК 616.37-008.831.152.32-007.61.001.1

doi: 10.33149/vkr.2020.01.02

## RU Тайны, загадки и мистерии макроамилаземии

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>1</sup>,  
Т. Л. Можина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина

<sup>2</sup>Центр здорового сердца, Украина

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

В статье рассматриваются физиологические особенности синтеза и экскреции амилазы, подчеркивается наличие иных источников синтеза амилазы, отличных от поджелудочной и слюнных желез. Приводятся определения гиперферментемии и макроамилаземии (МАЕ). МАЕ — это состояние, при котором в крови циркулируют комплексы нормальной сывороточной амилазы с белками или углеводами. Выделяют три формы МАЕ: первая — классическая (характеризуется устойчивой гиперамилаземией, снижением уровня амилазы в моче, высокой концентрацией макроамилазных комплексов в крови); вторая — гиперамилаземия, но активность амилазы в моче снижена незначительно, а соотношение макроамилазы и обычной амилазы в крови меньше, чем при первой форме; третья — нормальная активность амилазы в крови и в моче, низкое соотношение макроамилазы и обычной амилазы в крови. Патогенез объясняют связью амилазы крови с острофазовыми белками при различных воспалительных, инфекционных заболеваниях, при мальабсорбции. Клинические проявления МАЕ могут отсутствовать, иногда возможны боли в животе. Характерны гиперамилаземия и снижение активности амилазы в моче. Диагностика МАЕ состоит в выявлении в крови макроамилазных комплексов (хроматография, расчет соотношения клиренсов амилазы и креатинина). В статье представлены клинические случаи, описывающие внепанкреатическую МАЕ у женщин со злокачественным поражением яичников. Поднимается вопрос о целесообразности проведения тщательного диагностического обследования при бессимптомной МАЕ, которая впоследствии может оказаться симптомом онкологического заболевания. Подчеркивается отсутствие специфического лечения МАЕ.

УДК 616.37-008.831.152.32-007.61.001.1

doi: 10.33149/vkr.2020.01.02

## UA Таємниці, загадки і містерії макроамілаземії

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляєва<sup>1</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>1</sup>,  
Т. Л. Можина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Центр здорового серця, Україна

**Ключові слова:** макроамілаза, макроамілаземія, патогенез, діагностика, диференціальна діагностика

У статті розглядаються фізіологічні особливості синтезу та екскреції амілази, підкреслюється наявність інших джерел синтезу амілази, відмінних від підшлункової і слинних залоз. Наводяться дефініції гіперферментемії і макроамілаземії (МАЕ). МАЕ — це стан, при якому в крові циркулюють комплекси нормальної сироваткової амілази з білками або вуглеводами. Виділяють три форми МАЕ: перша — класична (характеризується стійкою гіперамілаземією, зниженням рівня амілази в сечі, високою концентрацією макроамілазних комплексів в крові); друга — гіперамілаземія, але активність амілази в сечі знижена незначно, а співвідношення макроамілази і звичайної амілази в крові менше, ніж при першій формі; третя — нормальна активність амілази в крові і в сечі, низьке співвідношення макроамілази до звичайної амілази в крові. Патогенез пояснюють зв'язком амілази крові з острофазовими білками при різних запальних, інфекційних захворюваннях, а також при мальабсорбції. Клінічні прояви МАЕ можуть бути відсутніми, іноді появляються болі в животі. Характерні гіперамілаземія і зниження активності амілази в сечі. Діагностика МАЕ полягає у виявленні в крові макроамілазних комплексів (за допомогою хроматографії, а також розрахунку співвідношення кліренсів амілази і креатиніну). У статті представлені клінічні випадки, що описують позапанкреатичну МАЕ у жінок зі злоякісним ураженням яєчників. Ставиться питання щодо доцільності проведення ретельного діагностичного обстеження при безсимптомній МАЕ, яка згодом може виявитися симптомом онкологічного захворювання. Підкреслюється відсутність специфічного лікування МАЕ.

**EN Secrets, puzzles and mysteries of macroamylasemia****N. B. Gubergrits<sup>1</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1</sup>,  
G. M. Lukashevich<sup>1</sup>, T. L. Mozhyna<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Donetsk National Medical University, Ukraine<sup>2</sup>Healthy Heart Center, Ukraine**Key words:** macroamylase, macroamylasemia, pathogenesis, diagnostics, differential diagnostics

Physiological features of amylase synthesis and excretion are considered in the article, presence of other sources of amylase synthesis different from pancreas and salivary glands is emphasized. Definitions of hyperenzymemia and macroamylasemia (MAE) are given. MAE is a state characterized by presence of circulating complexes of normal serum amylase with protein or carbohydrates in blood. There are 3 types of MAE: first – classical (constant hyperamylasemia, decreased amy-

lase level in urine, high blood concentration of macroamylase complexes); second – hyperamylasemia with slightly decreased amylase activity in urine, macroamylase/normal amylase ratio is less than in the first type; third – normal blood and urine amylase activity, low macroamylase/normal amylase ratio. Pathogenesis is explained by connection of blood amylase and acute phase protein in different inflammatory, infectious diseases, malabsorption. MAE clinical manifestations could be absent, sometimes abdominal pain is possible. Hyperamylasemia and reduced urine amylase activity are typical. MAE diagnostics means determination of macroamylase complexes in blood (chromatography, calculation of the clearance ratio of amylase and creatinine). The article presents clinical cases describing extra-pancreatic MAE in women with malignant ovarian lesions. The question of expediency of thorough diagnostic examination in asymptomatic MAE is raised, which may turn out to be a symptom of cancer. The lack of specific treatment for MAE is emphasized.