

А.С. Колтунов¹, С.А. Алексеенко¹, С.С. Колтунов²**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАКРОАМИЛАЗЕМИИ**¹Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96;²Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», 680022, ул. Воронежская, 49, тел. 8-(4212)-40-83-46, г. Хабаровск**Резюме**

Макроамилаземия – редкое состояние, которое малоизвестно практикующим врачам. В представленном клиническом случае гиперамилаземия в течение пяти лет расценивалась как проявление хронического панкреатита. В связи с этим пациентка получала неадекватное лечение, которое привело к развитию анафилактического шока. Целесообразно включение макроамилаземии в дифференциальный диагноз гиперамилаземии.

Ключевые слова: макроамилаземия, макроамилаза, дифференциальная диагностика.

A.S. Koltunov¹, S.A. Alekseenko¹, S.S. Koltunov²**A CASE REPORT OF MACROAMYLASEMIA**¹Far Eastern state medical university;²Far Eastern Railway Hospital, Khabarovsk**Summary**

Macroamylasemia is a rare condition that is little known to practitioners. In this case report, hyperamilazemia has been regarded as a manifestation of chronic pancreatitis for five years. Therefore the patient was receiving inadequate and inappropriate treatment, which led to an anaphylactic shock. It is advisable to include macroamylasemia in the differential diagnosis of hyperamylasemia.

Key words: macroamylasemia, differential diagnostics, therapy, complications.

Макроамилаземия – редкое, доброкачественное состояние, характеризующееся повышенным уровнем амилазы в крови при нормальном уровне амилазы в моче и отсутствием каких-либо клинических проявлений [2, 10, 12, 14]. Этиология этого состояния недостаточно изучена. При макроамилаземии амилаза связывается с иммуноглобулинами плазмы, что увеличивает ее молекулярную массу и препятствует экскреции ее почками [2, 10, 12, 14]. По данным J.E. Berk (1995) на макроамилаземию может приходиться до 8,4 % всех случаев гиперамилаземии.

Гиперамилаземия является одним из основных диагностических критериев панкреатита, опасного заболевания, требующего объемного дополнительного обследования и лечения, нередко в стационарных условиях. Поэтому важно, чтобы врачи на начальном этапе могли распознавать и диагностировать макроамилаземию, во избежание ненужных диагностических и лечебных мероприятий. В связи с этим мы надеемся, что приведенный нами клинический пример будет интересен и полезен для врачей различных специальностей.

Клинический случай

У больной Г., 35 лет, в 2012 году при прохождении медосмотра было выявлено повышение амилазы до 150 Ед/л. Клинических симптомов поражения поджелудочной, слюнных, слезных желез не было. По данным спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости (ОБП) патологии не выявлено. В течение дальнейших пяти лет пациентка периодически обследовалась в стационаре с диагнозом «хронический панкреатит», где подтверждалась гиперамилаземия в

пределах 160-260 Ед/л при отсутствии признаков патологии поджелудочной железы по данным УЗИ, СКТ и МРТ ОБП. Ежегодно больная получала лечение антифибринолитическими средствами, спазмолитиками, антисекреторными препаратами, ферментами. В 2015 году у пациентки развился анафилактический шок на введение апротинина, в связи с этим антифибринолитические препараты были отменены.

В июне 2017 года при прохождении очередного медосмотра зафиксировано повышение амилазы до 1070 Ед/л. По данным МРТ ОБП с холангиопанкреатографией патологии не выявлено. В связи с неясностью диагноза обратилась на консультацию в Дорожную клиническую больницу на ст. Хабаровск-1.

Выполнено УЗИ слюнных желез, эндоскопическое УЗИ поджелудочной железы, определены уровни IgG4, С-реактивного белка, СА 125, СА 19-9, тиреоглобулина, антинуклеарных антител, белковых фракций, иммуноглобулинов (А, М, G), антител к тканевой трансглутаминазе, глиадину, уровни эластазы-1 и кальпротектина в кале. Все показатели пациентки были в пределах нормальных значений.

Учитывая, что проведенное обследование исключило хронический панкреатит, сиалоаденит и опухолевый процесс, пациентке было рекомендовано дообследование на предмет макроамилаземии. С этой целью было определено соотношение клиренсов амилазы и креатинина по формуле [1]:

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

У пациентки уровень амилазы в моче ($A_{\text{мочи}}$) был 120 Ед/л, уровень амилазы в крови ($A_{\text{крови}}$) – 386 Ед/л, уровень креатинина в крови ($K_{\text{крови}}$) – 83,6 мкмоль/л, уровень креатинина в моче ($K_{\text{мочи}}$) – 5724 мкмоль/л, таким образом соотношение клиренсов амилазы и креатинина составило 0,473%. Так как соотношение клиренсов амилазы и креатинина оказалось менее 1 %, то с высокой долей вероятности можно было предполагать у пациентки макроамилазэмию.

Учитывая исключение других причин гиперамилазэмии и объективные данные, свидетельствующие о снижении клиренса амилазы при нормальной функции почек, пациентке была диагностирована макроамилазэмия. Также обследование пациентки не выявило опасных заболеваний, которые могли бы послужить причиной развития данного состояния.

Амилаза является ферментом пищеварения, расщепляющим крахмал до олигосахаридов. Он существует в виде трех подтипов: альфа, бета и гамма. Клиническое значение имеет α -амилаза, так как встречается у всех животных включая и человека.

Помимо панкреатита, сывороточная амилаза увеличивается при патологии слюнных желез, непроходимости кишечника, инфаркте брыжейки, перфорации язвы желудка или ДПК, заболеваниях желчных путей, тубоварианской патологии, диабетическом кетоацидозе и почечной недостаточности [11].

Макроамилазэмия, редкое, но доброкачественное состояние, возникающее из-за циркулирующих макроамилазных комплексов, которые не могут быть выведены из организма гломерулярным аппаратом почек.

Макроамилазэмия нередко ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, язвенный колит, болезнь Крона, целиакия [5, 8, 10, 14, 15]. Поэтому появилось 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 [8, 10, 14]. При этом, синтезируются аутоантитела (в большинстве случаев иммуноглобулин А, реже иммуноглобулин G), образующие комплексы с

амилазой слюнных желез или поджелудочной железы [2, 10, 15].

В исследовании Mishler J.M., et al. было показано, что макроамилазэмия может быть индуцирована ятрогенно. Здоровым добровольцам вводили коллоидный раствор гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) в результате чего, у них развивалась макроамилазэмия. По мере того, как молекулы ГЭК разрушались, макроамилазэмия разрешалась [13].

Также было высказано предположение, что поликлональная гаммапатия, развивающаяся при аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях, может увеличить вероятность развития макроамилазэмии [6, 10]. По данным авторов макроамилазэмия ассоциируется с лимфомой, множественной миеломой и миелолейкозом [6, 9, 14, 15].

Из известных методов выявления макроамилазы в крови наиболее доступными являются электрофорез и тест с полиэтиленгликолем, а также определение соотношения клиренсов амилазы и креатинина (клиренс А/клиренс К). При гиперамилазэмии и нормальной функции почек соотношение клиренс А/клиренс К менее 1 % делает диагноз макроамилазэмии высоко вероятным.

В приведенном клиническом случае у пациентки отсутствовали какие-либо симптомы заболевания, кроме высокого уровня амилазы в крови. Проведенное обследование исключило основные причины гиперамилазэмии, а расчетное соотношение клиренсов амилазы и креатинина только подтвердило диагноз макроамилазэмии.

Своевременная диагностика макроамилазэмии предотвратила бы ненужные диагностические мероприятия и лечение, которое привело к потенциально фатальному побочному эффекту. Кроме того нельзя забывать о психическом страдании пациента. В данном клиническом наблюдении из-за болезни пациентка 5 лет откладывала плановую беременность.

По данным литературы макроамилазэмия является доброкачественным заболеванием, диагностируется достаточно легко, не требует дальнейшего наблюдения и лечения. Однако наличие корреляции между поликлональной гаммапатией и макроамилазэмией вынуждает обследовать пациентов для исключения аутоиммунных или лимфопролиферативных заболеваний [6, 10].

Литература

1. Губергриц Н.Б. Макроамилазэмия – безобидное заблуждение или опасное незнание? / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, Ю.А. Загоренко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – Т. 32, № 6. – С. 93-99.
2. Agarwal J. Macroamylasemia: a benign cause for high serum amylase / J. Agarwal, G. Deepika // Indian Pediatr. – 2015. – Vol. 52, № 6. – P. 533-539.
3. Berk J.E. Macroamylasemia // Bockus gastroenterology. – 5. ed. – Philadelphia, 1995. – Vol. 4. – P. 2851-2860.
4. Berk J.E. Macroamylasemia: Clinical and laboratory features / J.E. Berk, H. Kizu, S. Take, L. Fridhandler. // Am J Gastroenterol. – 1970. – Vol. 53, № 3. – P. 211-222.
5. Barera G. Macroamylasemia attributable to gluten-related amylase autoantibodies: a case report / G. Barera, E. Bazzigaluppi, M. Viscardi, et al. // Pediatrics. – 2001. – Vol. 107, № 6. – P. 93-96.
6. Cho Y. Overlapping presence of macroamylasemia and hyperamylasemia in acute pancreatitis / S.Y. Cho, A. Lee, H.J. Lee, J.T. Suh // Korean J Lab Med. – 2011. – Vol. 31. – № 2. – P. 98-100.
7. Gallucci F. Association of macroamylasemia and type I macro-creatinine kinaseemia: a case report / F. Gallucci, E. Madrid, P. Esposito, G. Uomo // J Pancreas. – 2007. – Vol. 8, № 5. – P. 605-608.
8. Goto H. Simultaneous macroamylasemia and macrolipaseemia in a patient with systemic lupus erythematosus in remission / H. Goto, H. Wakui, A. Komatsuda, et al. // Intern Med. – 2000. – Vol. 39, № 12. – P. 1115-1118.

9. Gubergrits N.B. Clinical observation of macroamylasemia in splenosis due to the posttraumatic splenectomy / N.B. Gubergrits, A. Zubov, O. Golubova, et al. // J. Pancreas. – 2014. – Vol. 15, № 4. – P. 394-398.
10. Klonof D.C. Macroamylasemia and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders // West J Med. – 1980. – Vol. 133, № 5. – P. 392-407.
11. Leclerc P. Variations in amylase isoenzymes and lipase during acute pancreatitis, and in other disorders causing hyperamylasemia / P. Leclerc, J.C. Forest. // Clin Chem. – 1983. – Vol. 29. – № 6. – P. 1020-1023.
12. LeVine D. Macroamylasemia: a simple stepwise approach to diagnosis / D. LeVine, D. Parrish. // JABFP. – 1989. – Vol. 2. – № 4. – P. 279-282.

13. Mishler J.M. Macroamylasemia induced by hydroxyethyl starch – confirmation by gel filtration analysis of serum and urine / J.M. Mishler, G.H. Dürr. // Am J Clin Pathol. – 1980. – Vol. 74, № 4. – P. 387-391.
14. Sakallıoğlu O. Macroamylasemia; a dilemma in morbidity / O. Sakallıoğlu. // Balkan Med J. – 2015. – Vol. 32. – № 3. – P. 330.
15. Venkataraman D. A very high amylase can be benign in paediatric Crohn's disease / D. Venkataraman, L. Howarth, R.M. Beattie, N.A. Afzal // BMJ Case Rep. – 2012. – doi: 10.1136/bcr.02.2012.5917.

Literature

1. Gubergrits N. Macroamylasemia – a harmless delusion or a dangerous ignorance? / N.B. Gubergrits, G.M. Lukashevich, Yu.A. Zagorenko // Modern Gastroenterology. – 2006. – Vol. 32, № 6. – P. 93-99.
2. Agarwal J. Macroamylasemia: a benign cause for high serum amylase / J. Agarwal, G. Deepika. // Indian Pediatr. – 2015. – Vol. 52. – № 6. – P. 533-539.
3. Berk J.E. Macroamylasemia // Bockus gastroenterology. – 5. ed. – Philadelphia, 1995. – Vol. 4. – P. 2851-2860.
4. Berk J.E. Macroamylasemia: Clinical and laboratory features / J.E. Berk, H. Kizu, S. Take, L. Fridhandler. // Am J Gastroenterol. – 1970. – Vol. 53, № 3. – P. 211-222.
5. Barera G. Macroamylasemia attributable to gluten-related amylase autoantibodies: a case report / G. Barera, E. Bazzigaluppi, M. Viscardi, et al. // Pediatrics. – 2001. – Vol. 107, № 6. – P. 93-96.
6. Cho Y. Overlapping presence of macroamylasemia and hyperamylasemia in acute pancreatitis / S.Y. Cho, A. Lee, H.J. Lee, J.T. Suh // Korean J Lab Med. – 2011. – Vol. 31. – № 2. – P. 98-100.
7. Gallucci F. Association of macroamylasemia and type I macro-creatin kinase: a case report / F. Gallucci, E. Madrid, P. Esposito, G. Uomo // J Pancreas. – 2007. – Vol. 8, № 5. – P. 605-608.
8. Goto H. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia in a patient with systemic lupus erythematosus

- in remission / H. Goto, H. Wakui, A. Komatsuda, et al. // Intern Med. – 2000. – Vol. 39, № 12. – P. 1115-1118.
9. Gubergrits N.B. Clinical observation of macroamylasemia in splenosis due to the posttraumatic splenectomy / N.B. Gubergrits, A. Zubov, O. Golubova, et al. // J. Pancreas. – 2014. – Vol. 15, № 4. – P. 394-398.
10. Klonof D.C. Macroamylasemia and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders // West J Med. – 1980. – Vol. 133, № 5. – P. 392-407.
11. Leclerc P. Variations in amylase isoenzymes and lipase during acute pancreatitis, and in other disorders causing hyperamylasemia / P. Leclerc, J.C. Forest. // Clin Chem. – 1983. – Vol. 29. – № 6. – P. 1020-1023.
12. LeVine D. Macroamylasemia: a simple stepwise approach to diagnosis / D. LeVine, D. Parrish. // JABFP. – 1989. – Vol. 2. – № 4. – P. 279-282.
13. Mishler J.M. Macroamylasemia induced by hydroxyethyl starch – confirmation by gel filtration analysis of serum and urine / J.M. Mishler, G.H. Dürr. // Am J Clin Pathol. – 1980. – Vol. 74, № 4. – P. 387-391.
14. Sakallıoğlu O. Macroamylasemia; a dilemma in morbidity / O. Sakallıoğlu. // Balkan Med J. – 2015. – Vol. 32. – № 3. – P. 330.
15. Venkataraman D. A very high amylase can be benign in paediatric Crohn's disease / D. Venkataraman, L. Howarth, R.M. Beattie, N.A. Afzal // BMJ Case Rep. – 2012. – doi: 10.1136/bcr.02.2012.5917.

Координаты для связи с авторами: Колтунов Андрей Сергеевич – доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ДВГМУ, тел. 8-(4212)-40-99-53, +7-914-405-54-33, e-mail: andreykoltunov@gmail.com; Алексеев Сергей Алексеевич – зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ДВГМУ, тел. 8-(4212)-40-92-61; Колтунов Сергей Семенович – зав. терапевтическим отделением НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», тел. 8-(4212)-40-83-45.

