

Н.Б. Губергиц, О.А. Голубова

МАКРОАМИЛАЗЕМИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

N.B. Gubergrits, O.A. Golubova

MACROAMYLASEMIA IN PATIENTS WITH CRONIC PANCREATITIS

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

Целью исследования было изучить частоту макроамилаземии при хроническом панкреатите.

Материал и методы. Обследованы 186 больных с хроническим панкреатитом и 85 практически здоровых. Диагностика макроамилаземии проводилась согласно трехступенчатому алгоритму J.E. Berk.

Результаты. Макроамилаземия выявлена у 20 ($10,8 \pm 1,1\%$) больных с хроническим панкреатитом и у одного ($1,8 \pm 0,3\%$; $p=0,001$) здорового. Гиперамилаземию обнаружили у 15 ($75,0 \pm 3,8\%$) пациентов с макроамилаземией, а у 5 ($25,0 \pm 1,2\%$; $p=0,001$) пациентов амилаза крови была в норме.

Выводы. Необходимо рассматривать возможность макроамилаземии при хроническом панкреатите в случае стабильной гиперамилаземии и отсутствия клинических признаков обострения основного заболевания.

Ключевые слова: хронический панкреатит, амилаза, макроамилаза, гиперамилаземия, диагностика.

The aim of the study was to investigate rate of macroamylasemia in chronic pancreatitis.

Material and methods. We examined 186 patients with chronic pancreatitis and 85 almost healthy persons. Macroamylasemia was diagnosed according to J.E. Berk three-stage algorithm.

Results. Macroamylasemia was diagnosed in 20 ($10.8 \pm 1.1\%$) patients with chronic pancreatitis and in 1 ($1.8 \pm 0.3\%$; $P=0.001$) healthy person. Hyperamylasemia occurred in 15 ($75.0 \pm 3.8\%$) patients with macroamylasemia and in 5 ($25.0 \pm 1.2\%$; $P=0.001$) patients blood amylase was normal.

Conclusion. It is necessary to consider possibility of macroamylasemia in chronic pancreatitis in cases of stable hyperamylasemia and absence of clinical signs of exacerbation of main disease.

Key words: chronic pancreatitis, amylase, macroamylase, hyperamylasemia, diagnosis.

УДК 616.37-002-036.12:616.151: 577.152.321

ВВЕДЕНИЕ

В нашей клинике в течение многих лет обследуются и лечатся больные с хроническим панкреатитом (ХП). Мы обратили внимание, что в части случаев гиперамилаземия не соответствует клиническим данным, результатам визуализации поджелудочной железы (ПЖ) и активности других панкреатических ферментов в крови и моче. В связи с этим наше внимание было обращено на возможность макроамилаземии (МАЕ) у больных с ХП.

Макроамилаза (МА) – это крупные молекулы, молекулярный вес которых варьирует от 150000 до 2000000 (молекулярный вес обычной молекулы амилазы человека составляет 50000–55000) [25].

МАЕ возникает вследствие присутствия в кровотоке активных в ферментативном отношении макромолекулярных комплексов, включающих амилазу; эти комплексы вследствие большого размера плохо фильтруются почками и задерживаются в кровотоке. Это подтверждается высокой активностью амилазы крови и низкой активностью этого фермента в моче [3].

Мы считаем очень важным, чтобы врачи знали, что такое МАЕ. Это поможет постановке правильного диагноза и избавит больных с этой патологией от ненужных дополнительных исследований.

Целью нашего исследования было изучить частоту МАЕ при ХП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 186 пациентов с ХП, включая 126 (67,7±7,5%) мужчин и 60 (33,3±8,3%) женщин в возрасте от 21 года до 65 лет (46,3±1,7) лет; 130 (69,9±8,7%) больных злоупотребляли алкоголем. Диагноз ХП ставили всем пациентам в соответствии с критериями M-ANNHEIM [36]. Это означает, что у пациентов была типичная клиническая история ХП и имелись один или несколько следующих дополнительных критериев: кальцификация ПЖ, умеренные или выраженные изменения протоков (в соответствии с Кембриджской классификацией), выраженная и стойкая внешнесекреторная недостаточность ПЖ (определяемая как панкреатическая стеаторея, которая заметно уменьшается при ферментной терапии), типичная гистологическая картина [36]. Течение болезни: менее 1 года – 22 (11,8±2,3%) пациента, от 2 до 5 лет – 68 (36,6±3,2%), от 6 до 10 лет – 77 (41,4±3,5%), более 10 лет – 19 (10,2±1,8%) пациентов.

Контрольная группа включала 85 лиц без ХП того же возраста (44,3±1,5 года, $p=0,425$), пола (56 мужчин (65,9±8,7%) и 29 женщин (34,1±7,9%, $p=0,827$)) и с той же частотой злоупотребления алкоголем (60, 70,6±7,8%, $p=0,823$), что и пациенты с ХП.

МАЕ диагностировали в соответствии с трехступенчатым алгоритмом J. E. Berk [3]. На первом этапе исследовали активность липазы сыворотки крови и определяли соотношение клиренсов амилазы (клиренс_А) и креатинина (клиренс_К), на втором проводили осаждение полиэтиленгликолем, на третьем – хроматографию.

Алгоритм дифференциальной диагностики (по J. E. Berk [3]):

I ШАГ

Исследовать активность липазы сыворотки крови и определить соотношение клиренс_А/клиренс_К.

1. Повышенная липазная активность сыворотки крови, а также нормальное (1%–4%) или повышенное (>4%) соотношение клиренс_А/клиренс_К скорее указывают на заболевание ПЖ, при этом МАЕ маловероятна.
2. Нормальная активность липазы крови [23] и низкое отношение клиренс_А/клиренс_К при отсутствии нарушения функции почек свидетельствуют в пользу МАЕ ⇒ переход к шагу II.

II ШАГ

Провести осаждение полиэтиленгликолем.

1. Осаждение более чем 73% амилазной активности сыворотки крови вполне надеж-

но подтверждает присутствие МА. Однако если клиника и результаты методов визуализации ПЖ указывают на ее заболевание, то следует перейти к шагу III.

2. Если происходит осаждение менее чем 73% амилазной активности крови, но при этом нет клинических данных за панкреатит, то необходимо провести электрофорез в агаре образца сыворотки для подтверждения или отрицания МАЕ, но лучше перейти к шагу III.

III ШАГ

К сожалению, исследования на этом этапе являются сложными и, вероятно, могут осуществляться только в научно-исследовательских лабораториях.

1. Одним из методов с высокой надежностью диагностики МАЕ является хроматография, которая проводится с помощью стандартной методики или с использованием ускоренной жидкостной хроматографии. Кроме того, этот метод позволяет обнаружить повышенную активность в крови панкреатической изоамилазы, что будет свидетельствовать о заболевании ПЖ (панкреатите).
2. Другой метод основан на комбинированной иммунохимической технологии [29, 30].

Исследование проведено в соответствии с рекомендациями и этическими стандартами Комитета по биоэтике и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г.

Результаты исследования представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки (m). Относительная частота представлена в процентном виде, и ее m также высчитывалась [26]. При проведении статистического анализа использовали t -критерий Стьюдента. Нулевую гипотезу о наличии различий между средними значениями показателей принимали в случае, если уровень значимости (p) был меньше 0,05. Данные подвергались обработке с помощью пакета программного обеспечения Statistica 6.0 (Statsoft, Tulsa, OK, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

МАЕ выявлена у 20 (10,8±1,1%) больных с ХП и у 1 (1,8±0,3%; $p=0,001$) здорового (рисунок).

На первом этапе МАЕ была диагностирована у 14 (70,0±6,7%) пациентов, на втором – у 5 (25,0±5,8%). Только одному (5,0±1,3%) пациенту потребовались все три этапа диагностирования для подтверждения диагноза МАЕ.

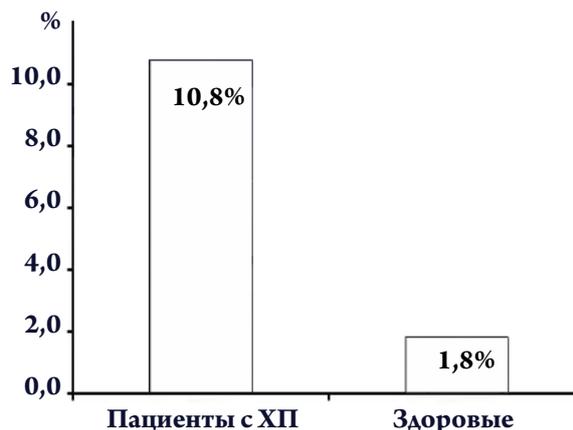


Рисунок. Частота МАЕ у пациентов с ХП и здоровых лиц

Гиперамилаземию обнаружили у 15 ($75,0 \pm 3,8\%$) пациентов с МАЕ, а у 5 ($25,0 \pm 1,2\%$; $p=0,001$) пациентов амилаза крови была в норме. Только у 4 ($20,0 \pm 1,7\%$) пациентов с МАЕ были клинические симптомы обострения ХП, у оставшихся 16 ($80,0 \pm 3,8\%$; $p=0,001$) пациентов с ХП имела место ремиссия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Опубликованы несколько обзоров по проблеме МАЕ, в которых были уточнены патогенез, диагностика этого состояния и выделены его формы [21, 39].

ФОРМЫ (СТЕПЕНИ) МАЕ [3]:

тип 1 – классическая форма, которая была описана первой. Характеризуется устойчивой гиперамилаземией, сниженным уровнем амилазы в моче и относительно высокой концентрацией макроамилазного комплекса (т.е. комплекса амилазы с белком) в сыворотке;

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

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

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 [3].

Обычно веществами, с которыми связана амилаза в крови при МАЕ, являются белки с высоким молекулярным весом – чаще это иммуноглобулины А, реже иммуноглобулины G [3].

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 и заболеваниях, сопровождающихся мальабсорбцией: целиакии [6, 7], системной красной волчанке [12], ревматоидном артрите [1], а также при СПИДе [8], при других инфекциях [28]. Описаны случаи МАЕ у беременных [14], у здоровых детей и детей, часто болеющих простудными заболеваниями [17, 34]. МАЕ может развиваться при различной патологии, в основе которой лежит выраженный воспалительный процесс, например, при остром аппендиците [37].

Макроамилазные комплексы могут формироваться при наличии в крови аномальных белков, соединяющихся с амилазой, например, при миеломной болезни, миелолейкозе [27, 32]. МАЕ может сочетаться с наличием других макроэнзимов в крови [5, 11, 13].

Если в норме амилаза крови представлена двумя вариантами изоамилазы (панкреатической – Р-тип, слюнной – S-тип), то в состав МА входит преимущественно S-изоамилаза. При патологии ПЖ 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, α -антитрипсин [31]. Молекулы МА могут также образоваться в результате связывания амилазы с полисахаридами или гликопротеинами [20, 35].

Частота МАЕ достоверно не изучена, т. к. специальные исследования для выявления МАЕ не проводились. Имеющиеся в литературе фрагментарные сведения представлены в таблице.

Эти данные подтверждают, что МАЕ не является экзотическим состоянием; они свидетельствуют о значительной частоте распространения этого нарушения, заслуживающего серьезных клинических исследований [10]. Кроме того, диагностика МАЕ очень важна для исключения органического заболевания ПЖ.

Поскольку МАЕ не имеет клинических проявлений, то она, по-видимому, не требует никакого специального лечения. Лечение должно

Частота макроамилаземии (по J. E. Berk [3])

Год	Автор	Случайно выбранные пациенты	Диабет	Здоровые лица		Амилаза нормальной сыворотки	Гиперамилаземия
				Взрослые	Дети		
1972	D. Barrows et al. [2]	9/440		1/251	0/200		
1974	A. Helfat et al. [16]		2/120				
1980	D. C. Klonoff et al. [21]	14/1404				9/923	8/313
1983	T. Koda et al. [22]						2/9
1984	C. A. Isham et al. [19]						3/66
1985	C. E. L. Boyle et al. [4]						2/74
1986	R. W. Forsman et al. [9]						278/2990
1988	A. L. Warshaw et al. [40]						7/117
1989	A. Van Deun et al. [38]						5/161
ИТОГО		23/1844 (1,2%)	2/120 (1,7%)	1/251 (0,4%)	0/200 (0,0%)	9/923 (1,0%)	305/3640 (8,4%)

быть направлено на заболевание, которое, возможно, спровоцировало развитие МАЕ (см. выше)

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

Совершенно очевидно, что МАЕ может быть временной и преходящей. Какое значение имеет исчезновение МАЕ? На этот важный с клинической точки зрения вопрос в настоящее время ответить невозможно из-за недостатка информации. У пациентов с МАЕ типа 3 доказана временная связь между исчезновением из крови МА и выздоровлением от заболевания, которое, возможно, спровоцировало МАЕ [24].

Аналогичная связь была отмечена у некоторых больных с МАЕ 1-го и 2-го типов [15, 18], в частности, у пациентов с синдромом мальабсорбции при целиакии после назначения аглютеновой диеты [6].

А что же происходит с больными с персистирующей МАЕ? Данные об этих случаях слишком ограничены и противоречивы, что не позволяет дать аргументированный ответ. Описано одно клиническое наблюдение сочетания МАЕ с крайне высоким уровнем карбогидратного антигена СА 19-9 [33]. Однако это не дает права делать серьезное заключение.

Что касается панкреатита, то МАЕ может сочетаться и с ним [5]. В этих случаях, вероятно, нельзя считать МАЕ проявлением или осложнением панкреатита. Такие ситуации значительно усложняют дифференциальную диагностику, особенно в тех случаях, когда обострения ХП нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо рассматривать возможность МАЕ при ХП в случае стабильной гиперамилаземии и отсутствии клинических признаков обострения сопутствующего заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aoki A., Hagiwara E., Atsumi Y. et al. A case report of macroamylasemia with rheumatoid arthritis // *Ryumachi*. – 1989. – V. 29. – P. 207–212.
2. Barrows D., Berk J.E., Fridhandler L. Macroamylasemia survey of prevalence in a mixed population // *N Engl J Med*. – 1972. – V. 286. – P. 1352.
3. Berk J.E. Macroamylasemia // *Bockus gastroenterology* / Ed. W. S. Haubrich, F. Schaffner, J.E. Berk. – 5th ed. – Philadelphia: WB Saunders, 1995. – P. 2851–2860.
4. Boyle C. E. L., Fraser C.G. Macroamylasemia: how common is it? // *Br Med J* 1985. – V. 291. – P. 1389.
5. Cho S.Y., Lee A., Lee H.J., Suh J.T. Overlapping presence of macroamylasemia and hyperamylasemia in acute pancreatitis // *Korean J Lab Med*. – 2011. – V. 31 (2). – P. 98–100.
6. 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. – V. 33 (3). – P. 346–348.
7. Depsames R., Fireman Z., Niv E., Kopelman Y. Macroamylasemia as the first manifestation of celiac disease // *Case Rep Gastroenterol*. – 2008. – V. 2 (2). – P. 196198.
8. Eleccion C.B., Hathaway A.A. Macroamylasemia in HIV infection // *Tex Med*. – 1998. – V. 94 (12). – P. 77–79.
9. Forsman R.W. Macroamylase: prevalence, distribution of age, sex, amylase activity, and electrophoretic mobility // *Clin Biochem*. – 1986. – V. 19. – P. 250–253.
10. Fridhandler L., Berk J.E. Macroamylasemia // *Adv Clin Chem*. – 1978. – V. 20. – P. 267–286.
11. Gallucci F., Madrid E., Esposito P., Uomo G. Association of macroamylasemia and type I macro-creatin kinase. A case report // *JOP*. – 2007. – V. 8 (5). – P. 605–608.
12. Goto H., Wakui H., Komatsuda A. et al. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia in a patient with systemic lupus erythematosus in remission // *Intern Med*. – 2000. – V. 39 (12). – P. 1115–1118.
13. Gullo L., Pezzilli R., Tomassetti P. Unusual association of macroamylasemia and hyperlipasemia: report of two cases // *Am J Gastroenterol*. – 1996. – V. 91 (11). – P. 2441–2442.
14. Headley A.J., Blechman A.N. Diagnosis of macroamylasemia in a pregnant patient // *J Natl Med Assoc*. – 2008. – V. 100 (11). – P. 1359–1361.
15. Hedger R.W., Hardison W.G. M. Transient macroamylasemia during an exacerbation of acute intermittent porphyria // *Gastroenterology*. – 1971. – V. 60. – P. 903–908.
16. Helfat A., Berk J.E., Fridhandler L. The prevalence of macroamylasemia. Further study // *Am J Gastroenterol*. – 1974. – V. 62. – P. 54–58.
17. Herrero-Morin J.D., Calvo Gómez-Rodulfo A., García López E. et al. Macroamylasemia in paediatrics // *An Pediatr (Barc)*. – 2008. – V. 69 (1). – P. 96–98.
18. Hodgson H. J. F., Whitaker K.B., Cooper B.T. et al. Malabsorption and macroamylasemia // *Am J Med*. – 1980. – V. 69. – P. 451–457.
19. Isham C.A., Ridgeway N.A., Hedrick R., Cate J.C. 4th. Screening for macroamylase in a community hospital // *Clin Chem*. – 1984. – V. 30. – P. 741–742.
20. Kitamura T., Yoshioka K., Ehara E., Akedo H. A study of the nature of macroamylasemia complex // *Gastroenterology*. – 1977. – V. 73. – P. 46–51.
21. Klonoff D.C. Macroamylasemia and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders // *West J Med*. – 1980. – V. 133. – P. 392–407.
22. Koda T., Kuratsune H., Kurahori T. A simplified method for detecting macroamylasemia by measuring serum amylase activity at different reaction temperatures // *Gastroenterol Jpn*. – 1983. – V. 18. – P. 216–222.
23. Kolars J.C., Ellis C.J., Levitt M.D. Comparison of serum amylase pancreatic isoamylase and lipase in patients with hyperamylasemia // *Dig Dis Sci*. – 1984. – V. 29 (4). – P. 289–293.
24. Leclerc P., Forest J. C. Electrophoretic determination of isoamylases in serum with commercially available reagents // *Clin Chem*. – 1982. – V. 28. – P. 37–40.
25. Levitt M.D. Study of macroamylase complexes // *J Lab Clin Med*. – 1972. – V. 80. – P. 414–422.
26. Lyah Y.E., Gur'yanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. Computer biostatistics: data analysis in biology, medicine and pharmacology. – Donetsk, 2006. – 214 p.
27. Machida T., Shizuka R., Yabe S. et al. Identification of amylase-binding monoclonal immunoglobulins in multiple myeloma associated with macroamylasemia // *Leuk Lymphoma*. – 2012. – V. 53 (11). – P. 2293–2295.
28. 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. – V. 42 (6). – P. 519–522.
29. Mifflin T.E., Benjamin D.C., Bruns D.E. Rapid quantitative, specific measurement of pancreatic amylase in serum with use of a monoclonal antibody // *Clin Chem*. – 1985. – V. 31 (8). – P. 1283–1288.
30. 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. – V. 35. – P. 1651–1654.
31. 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. – V. 74. – P. 387–391.
32. Nakayama S., Yokote T., Kobayashi K. et al. Macroamylasemia in a patient with acute myeloid leukemia // Leuk Res. – 2009. – V. 33 (8). – P. e121–123.
 33. Nomura H., Miura H., Satake S. et al. Extraordinarily high elevation of carbohydrate antigen CA 19-9 with macroamylasemia in an elderly Japanese woman // J Am Geriatr Soc. – 2004. – V. 52 (4). – P. 644–645.
 34. Qin Z., Mo W. N., Wang L. Macroamylasemia: one pediatric case // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2007. – V. 45 (9). – P. 717–718
 35. Sakai H., Funakoshi A., Kimura T. et al. A case of glycoprotein containing macroamylasemia associated with acute pancreatitis at early gestation // Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi. – 1979. – V. 76. – P. 2279–2285.
 36. Schneider A.J., Löhr M., Singer M.V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease // J Gastroenterol. – 2007. – V. 42. – P. 101–119.
 37. Um J.W., Kim K.H., Kang M.S. et al. Macroamylasemia in a patient with acute appendicitis: a case report // J Korean Med Sci. – 1999. – V. 14 (6). – P. 679–681.
 38. Van Deun A., Cobbaert C., Van Orshoven A. et al. Comparison of some recent methods for the differentiation of elevated serum amylase and the detection of macroamylasemia // Ann Clin Biochem. – 1989. – V. 26. – P. 422–426.
 39. Van Gossum A. Macroamylasemia: a biochemical or clinical problem? // Dig Dis. – 1989. – V. 7. – P. 19–27.
 40. Warshaw A.L., Hawboldt M.M. Puzzling persistent hyperamylasemia, probably neither pancreatic nor pathologic // Am J Surg. – 1988. – V. 155. – P. 433–456.

Поступила в редакцию 20.12.2013

Утверждена к печати 10.02.2014

Авторы:

Губергриц Наталья Борисовна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой внутренней медицины им. проф. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, г. Донецк, Украина.

Голубова Оксана Александровна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренней медицины им. проф. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, член Украинского клуба панкреатологов, г. Донецк, Украина.

Контакты:

Губергриц Наталья Борисовна.

тел. (моб.): +380503269074; e-mail: profnbg@mail.ru