

МАКРО-АСТ-ЕМИЯ

Губергриц Н. Б.¹, Алхазов Ю. М.², Голубова О. А.¹, Василенко И. В.¹, Зубов А. Д.^{1,3},
Лукашевич Г. М.¹, Фоменко П. Г.¹, Колкина В. Я.¹, Кабанец Н. С.¹, Пацкань И. И.³

¹ Донецкий национальный медицинский университет, Украина

² Медицинский центр «Евромед», Баку, Азербайджан

³ Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение, Украина

Губергриц Наталья Борисовна

E-mail: ?

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы о крайне редком состоянии — макро-АСТ-емии. Подробно изложены сведения о патогенезе, диагностике этой биохимической особенности. Авторы описали собственное клиническое наблюдение пациентки с макро-АСТ-емией.

Ключевые слова: макроэнзимемия, макро-АСТ-емия, патогенез, диагностика, дифференциальная диагностика.

SUMMARY

In the article a literature review about very rare state — macro-AST-emia, is presented. There are detailed information about pathogenesis and diagnostics of this biochemical feature. The authors also described the clinical case of macro-AST-emia.

Keywords: macroenzymemia; macro-AST-emia; pathogenesis; diagnostics; differential diagnostics.



«Есть многое на свете, друг Горацио,
Что и не снилось нашим мудрецам!»

У. Шекспир, «Гамлет»

Макроэнзимемия — очень редкое и сложное для дифференциальной диагностики состояние, при котором происходит комплексирование молекул того или иного фермента с иммуноглобулинами или небелковыми веществами [2; 9]. Описаны клинические наблюдения макро-КФК-емии [9; 20], макро-ЛДГ-емии [5; 9], макро-ГГТП-емии [9; 24], макроамилаземии [2; 9], макролипаземии [2; 11]. Крайне редко в крови циркулирует макрощелочная фосфатаза [3; 11; 20; 24; 28]. Еще реже диагностируют другие макроэнзимемии [3; 6; 9; 10; 31; 33]. Эти макроэнзимемии, хотя и редки, сложны для диагностики и дифференциальной диагностики, но при установлении правильного диагноза указывают на отсутствие необходимости в дальнейших многочисленных диагностических и лечебных действиях [2; 9; 24]. Так, макроамилаземия создает иллюзию

заболевания поджелудочной железы, некоторые другие макроэнзимемии — иллюзию патологии печени [2; 9; 14; 24; 33].

Более подробно изучена макроамилаземия, которой посвящен ряд публикаций, в том числе наш подробный обзор литературы [2; 14]. Меньше сведений о других макроэнзимемиях, например о макро-АСТ-емии. Данные литературы о последнем состоянии сводятся к описанию отдельных клинических наблюдений [12; 17; 22–25; 32].

Частота макро-АСТ-емии не изучена, так как правильный диагноз в большинстве случаев не устанавливают. По данным крупных центров, частота этого состояния составляет 13,1–60,0% среди взрослых [19; 27] и 38,6% среди детей [12]. Но эти данные касаются частоты макро-АСТ-емии у пациентов с изолированным повышением АСТ [12]. Некоторое представление

о частоте макро-АСТ-емии дают результаты клиники Мейо (США). За период с 1986 до 1990 год диагностировали 42 случая макроэнзимемий, из них у 21 пациента выявлена макро-КФК-емия, у 10 — макро-ЛДГ-емия, у 6 — макро-АСТ-емия и у 5 — макроамилаземия [9].

Макро-АСТ-емия формируется вследствие соединения АСТ с иммуноглобулинами или другими молекулами. В этих случаях возможна роль аутоиммунных механизмов, когда АСТ играет роль «мишени» для иммуноглобулинов при сходстве молекулы АСТ с каким-либо антигеном (молекулярная мимикрия) [28]. Как правило, происходит комплексообразование АСТ с IgG [3; 6; 23; 31], но возможны и исключения. Так, М. Nagamine и соавт. (1983) [22] опубликовали описание клинического наблюдения больного с раком легкого и макро-АСТ-емией, у которого АСТ была связана с IgG и IgA. Причем IgG были связаны с цитоплазматической фракцией АСТ, а IgA — и с цитоплазматической, и с митохондриальной фракциями АСТ.

Этот вариант макро-АСТ-емии (комплексообразование АСТ с иммуноглобулинами) относят к I типу. При II типе макро-АСТ образуется вследствие полимеризации фермента или его связывания с другими небелковыми веществами, преимущественно с лекарственными препаратами, которые вводятся внутривенно, например с гидроксиэтиловым крахмалом [12; 24; 28; 33].

В любом случае макро-АСТ накапливается в крови, так как почечный клиренс таких крупных молекул резко снижен. При этом создается ложное впечатление о подъеме активности фермента из-за патологии печени, сердца, мышц и т. д. [12]. Не случайно макро-АСТ-емию включают в алгоритмы дифференциальной диагностики при изолированном бессимптомном подъеме трансаминаз [1].

Макро-АСТ-емия может быть диагностирована у практически здоровых [12; 17; 23; 25; 29; 31]; может быть ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями — ревматоидным артритом [9], моноклональной гамма-патией [34] и другой патологией [4; 9]; с целиакией [30]; с сердечно-сосудистыми заболеваниями в пожилом возрасте [9]; со злокачественными опухолями [3; 9; 12; 24]; со специфической иммунотерапией [32]; с сепсисом [18].

Вторую группу заболеваний, ассоциированных с макро-АСТ-емией, составляет патология печени: хронический гепатит С [13], период реконвалесценции после острого гепатита С [15], хронический криптогенный гепатит [6]. Однако макро-АСТ-емию считают не результатом заболевания печени, а лишь сопутствующим состоянием, крайне затрудняющим диагностику и дифференциальную диагностику [12; 22]. Аналогично интерпретируют сочетание макроамилаземии с панкреатитами [2].

Наследственное происхождение макро-АСТ-емии не доказано. Описан только 1 случай, когда у матери с макро-АСТ-емией родился здоровый ребенок, но в двухмесячном возрасте у него сформировалась макро-АСТ-емия [26].

Разработано несколько методов выявления макроэнзимов в крови. Все они основаны на том или ином отличии молекулы макрофермента от молекул обычного фермента. Некоторые из этих методов являются прямыми, поскольку с их помощью устанавливают присутствие в крови ферментного комплекса, имеющего гораздо более высокий молекулярный вес, чем молекула нормального фермента на основе разделения белков сыворотки по молекулярному весу. Другие же методы являются непрямыми, так как они подтверждают наличие макроэнзима в крови не путем выявления самого ферментного 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 [2].

Для диагностики макроэнзимемий, например макроамилаземии, 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 простыми и быстрыми являются электрофорез и тест с полиэтиленгликолем [2; 7; 8; 12; 21; 22].

Макро-АСТ-емия — доброкачественное состояние [25; 27], которое имеет длительное бессимптомное течение многие годы [25]. Показатели АСТ могут быть постоянно высокими или варьировать от резко до умеренно повышенных, могут также спонтанно нормализоваться [32]. Описан случай снижения уровня макро-АСТ при отказе пациента от алкоголя [24]. S. Goenner и соавт. (1998) описали исчезновение макро-АСТ-емии у больного с хроническим активным гепатитом после трансплантации печени [16].

Макро-АСТ-емия в лечении не нуждается. Тем более что методы разделения макро-АСТ-комплексов в настоящее время неизвестны [12].

Приводим собственное наблюдение случая макро-АСТ-емии.

Больная Д., 64 лет, экономист по специальности (в настоящее время не работает), поступила для уточнения диагноза и коррекции лечения в клинику внутренней медицины им. проф. А. Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета.

При поступлении предъявляла жалобы на дискомфорт в нижних отделах живота, который связан с нарушением частоты и формы стула,

запоры (стул 1 раз в 2–4 суток), по поводу которых с положительным эффектом принимает различные слабительные препараты. Периодически при погрешностях в питании (употребление жирной, жареной пищи) отмечает дискомфорт в правом подреберье, отрыжку, тошноту, горечь во рту по утрам. Беспокоит одышка, возникающая при физической нагрузке, стрессах. Температура тела нормальная. Вес стабильный.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Считает себя больной с 2008 года, когда впервые стали беспокоить запоры. Обратилась к терапевту по месту жительства. При обследовании было обнаружено повышение АСТ до 4,6 нормального значения — 135 Ед/л (N 0–29) и АЛТ до 3 нормальных значений — 93 Ед/л (N 0–31), что пациентка связала с погрешностью в питании накануне. Была обследована на маркеры вирусов гепатитов В и С — результат отрицательный. Пациентке был рекомендован прием липримара (в течение 1 месяца), на фоне которого, со слов больной, трансаминазы нормализовались.

В октябре 2009 года в связи с появившейся одышкой, болями за грудиной при волнении обратилась к эндокринологу, у которого наблюдается по поводу аутоиммунного тиреоидита с 1995 года. Выполнена доплер-эхо-КГ: полости сердца не расширены, миокард не утолщен. Глобальная сократительная функция не нарушена. Признаки диастолической дисфункции левого желудочка по I типу. Уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов.

В марте 2010 года снова обнаружено повышение АСТ до 42 Ед/л (до 1,5 нормы) при нормальном содержании АЛТ (17 Ед/л), а в июне — повышение АЛТ до 103 Ед/л (до 3,3 нормы) при нормальном содержании АСТ (17 Ед/л).

В августе 2010 года в связи с появившейся горечью во рту, отрыжкой, запорами, увеличением шеи в размерах была госпитализирована в терапевтическое отделение городской больницы № 5 Донецка. При обследовании было обнаружено повышение АСТ до 282 Ед/л (до 9,7 нормы) и общего холестерина до 7,72 ммоль/л (N 3,08–5,25), нормальные показатели АЛТ, билирубина, липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов, креатинина. При ректороманоскопии диагностированы катаральный проктит, наружный и внутренний геморрой, сфинктерит. Выставлен диагноз: хронический криптогенный гепатит; хронический энтероколит с преимущественным поражением толстого кишечника. Назначено лечение: гептрал, эспа-липон, урсофальк, бифи-форм, лактувит, ливонорм, на фоне которого АСТ снизилась до 153,3 Ед/л. Больной было рекомендовано продолжить прием урсофалька в течение 1 месяца.

При обследовании в ноябре 2010 года обнаружено повышение АСТ до 426 Ед/л (до 14,7 нормы); протеинограмма и другие биохимические

показатели крови в пределах нормы. Обнаружен антинуклеарный фактор в титре 1:100; антимитохондриальные антитела, антитела к микросомам печени, почек и к гладкой мускулатуре не обнаружены.

При фиброгастроуденоскопии: нормальная эндоскопическая картина пищевода, подслизистое образование субкардиального отдела желудка, очаговый атрофический гастрит, поверхностный дуоденит, уреазный тест отрицательный. Выполнена биопсия образования в желудке: в биоптате кусочки поверхностных отделов слизистой оболочки желудка с картиной хронического гастрита с умеренной воспалительной инфильтрацией, слабой активностью, выраженной кишечной метаплазией покровно-ямочного эпителия; уреазный тест «+». Выполнена скинтиграфия печени: печень обычной формы с хорошей концентрацией радиофармпрепарата и относительно однородным его распределением; селезенка не увеличена, нормально поглощает радиоколлоид. Скитиграфических признаков поражения печени нет. Больной был рекомендован гептрал по 400 мг/сутки в /в струйно № 10, затем по 1 таблетке 2 раза в день на протяжении 1 месяца, после чего АСТ снизилась до 100 Ед/л.

В январе 2011 года при повторном обследовании: АСТ — 185 Ед/л (6 норм), АЛТ — 15 Ед/л, тиреотропный гормон — 4,26 мкМЕ/мл (N 0,27–4,20), антитела к тиреопероксидазе — 495,4 МЕ/мл (N 0–63). Больной был рекомендован прием ливонорма по 1 таблетке 2–3 раза в день. Консультирована эндокринологом, откорректирована доза L-тироксина.

В феврале 2011 года снова отмечено повышение АСТ до 883 Ед/л (до 30 норм) при нормальном содержании АЛТ. Выполнен FibroMax тест: FibroTest — 0,13 (F0); ActiTest — 0,03 (A0); SteatoTest — 0,16 (S0); NASHTest — 0,25 (N0); AshTest — 0,97 (H3). Госпитализирована в терапевтическое отделение с диагнозом: Хронический криптогенный гепатит с выраженной биохимической активностью, аутоиммунный тиреоидит. В отделении получала гептрал, эспа-липон, после чего АСТ снизилась до 3 норм.

При контрольных биохимических исследованиях крови отмечались повторные повышения АСТ: в апреле 2011 года — до 374 Ед/л (13 норм), в мае 2011 года — до 417,64 Ед/л (14 норм) и в сентябре 2011 года — до 444 Ед/л (15 норм) при максимальных значениях АЛТ до 37,5 Ед/л. В этот период пациентка не получала медикаментозную терапию.

В сентябре 2011 года был назначен гептрал по 800 мг в /в струйно № 10, затем по 1 таблетке 2 раза в день без эффекта (при обследовании



в конце октября 2011 года сохранялось повышение АСТ до 485 Ед/л — 17 норм). Для уточнения диагноза и коррекции лечения госпитализирована в клинику внутренней медицины им. проф. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета.

АНАМНЕЗ ЖИЗНИ

Туберкулез, тифы, малярию, вирусные гепатиты, венерические заболевания, дизентерию, гемотрансфузии — отрицает. Оперативных вмешательств не было. В эпидемиологически неблагоприятные районы в течение последних пяти лет не выезжала. Аллергологический анамнез: непереносимость цитрусовых, клубники, меда; поллиноз. Наследственный анамнез: у матери язвенная болезнь желудка. С 1995 года наблюдается у эндокринолога по поводу аутоиммунного тиреоидита.

ОБЪЕКТИВНЫЕ ДАННЫЕ

Общее состояние удовлетворительное. В сознании, адекватна, полностью ориентирована. Достаточного питания. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа при пальпации мягкоэластичной консистенции, увеличена в размерах до II ст., безболезненна. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы относительной тупости сердца не расширены, тоны достаточной громкости. Ритм правильный, пульс 78 уд./мин, удовлетворительных свойств. АД 140/90 мм рт. ст. Язык влажный, незначительно обложен серым налетом. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации чувствительность в эпигастральной области, в проекции желчного пузыря. Отрезки толстой кишки спазмированы. Печень у края реберной дуги, пальпация ее без особенностей. Селезенка и почки не пальпируются. Периферических отеков нет.

ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ, КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ (май 2012 года)

Общие анализы крови и мочи, копрологическое исследование — без особенностей.

Биохимический анализ крови: АСТ — 485 Ед/л — до 13 норм (N 3–37), АЛТ — 17,4 Ед/л (N 3–45), билирубин общий — 6,2 мкмоль/л (N до 17,0), прямой — 1,78 мкмоль/л (N 0–3,4), холестерин — 7,28 ммоль/л (N до 5,2), триглицериды — 1,07 ммоль/л (N до 2,3), глюкоза — 6,02 ммоль/л (N 3,88–6,38), ГГТП — 10 Ед/л (N 6,0–42,0), щелочная фосфатаза — 80 Ед/л (N 35,0–104,0), а₂-макроглобулин — 2,77 г/л (N 1,3–3,0), гаптоглобин — 1,81 г/л (N 0,3–2,0),

аполипопротеин А1 — 1,64 г/л (N 1,08–2,25), ЛДГ — 152 Ед/л (N 135–214), миоглобин в крови — 49 мкг/л (N до 85), железо крови — 14,8 мкмоль/л (N 7,16–26,9), ферритин — 14,2 г/л (N 10,0–300,0), а₁-антитрипсин — 1,5 г/л (N 0,90–2,00), панкреатическая изоамилаза — 77,9 Ед/л (N 22,0–80,0), липаза — 47,2 Ед/л (N 13,0–60,0), мочевины — 6,17 ммоль/л (N 2,0–8,0), креатинин — 69,1 ммоль/л (N 53,0–115,0).

При исследовании ревмопроб обнаружен ревматоидный фактор «+», С-реактивный белок «+», повышение серомукоида до 0,35 у. е. (N 0,13–0,20). КФК при неоднократном контроле в пределах нормы. В иммунограмме отмечается повышение количества циркулирующих иммунных комплексов до 130 Ед/мл (N до 100).

Маркеры вирусов гепатитов В и С (в том числе ПЦР) — отрицательные. Анти-CMV IgG — 97,5 Ед/мл (N < 3); Анти-CMV IgM и ДНК CMV — отрицательные.

Онкомаркеры СЕА, СА 19–9, а-фетопроtein — в пределах нормы.

Антинуклеарные, антимитохондриальные антитела, антитела к микросомам печени и почек, а также к глиадину — в нормальных титрах.

При исследовании гормонов щитовидной железы отмечается повышение тиреотропного гормона до 4,34 мкМЕ/мл и антител к тиреопероксидазе — до 704,2 МЕ/мл.

Осаждение активности АСТ крови полиэтиленгликолем — 82% (в норме до 73%). Этот результат с вероятностью более 90% свидетельствует о макро-АСТ-емии [12].

Фиброгастродуоденоскопия: нормальная эндоскопическая картина пищевода; подслизистое образование субкардиального отдела желудка до 1 см в диаметре, с ровной поверхностью, розового цвета, мягкой консистенции при инструментальной пальпации, требующее морфологической оценки; поверхностный гастрит; уреазный тест слабоположительный (+); поверхностный дуоденит. Выполнена биопсия образования в желудке. В биоптате: хронический гастрит кардиального отдела желудка, умеренной степени активности с гиперплазией покровно-ямочного эпителия, с очаговой толстокишечной метаплазией; очаговая умеренная лимфогистиоплазмозитарная инфильтрация слизистого слоя; секреторная активность очагово снижена; *Helicobacter pylori* — тест отрицательный.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень и селезенка без патологических изменений, умеренные диффузные изменения поджелудочной железы, эхопризнаки хронического холецистита.

Ирригоскопия: органических изменений не обнаружено.

Компьютерная томография органов брюшной полости с *per os* контрастированием: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; умеренные

диффузные изменения печени; структура по малой кривизне желудка, оцененная морфологически.

Пункционная биопсия печени. В ткани печени выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов, преимущественно в центре долек — вплоть до некроза, апоптоза единичных клеток, холестаза, скудная воспалительная инфильтрация (единичные лимфоциты в портальных трактах и внутри долек). В центре долек холестаз вдоль желчного полюса гепатоцитов, что характерно для синдрома Дабина — Джонсона. Выводы: наиболее вероятно токсическое поражение печени, синдром Дабина — Джонсона.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, регулярный; частота сердечных сокращений — 78 уд./мин; нормальное положение электрической оси сердца; усиление биоэлектрической активности левого желудочка; умеренный синдром ранней реполяризации желудочков.

Консультирована кардиологом. Выставлен диагноз: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз дуги аорты, гиперлипидемия, СН I. Учитывая обнаружение в крови ревматоидного фактора (+), С-реактивного белка (+) и повышение серомукоида, рекомендован контроль в динамике. Убедительных объяснений со стороны сердечно-сосудистой системы столь высокому повышению АСТ нет. Впоследствии целесообразно вернуться к вопросу о гипоплипидемической терапии.

Консультация инфекциониста: Наличие положительных антител IgG при отрицательных IgM и ДНК CMV рассматривается как носительство цитомегаловирусной инфекции. В специфическом лечении не нуждается.

Консультация эндокринолога: Аутоиммунный тиреодит. Гипотиреоз, легкая форма, субкомпенсация.

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

Основной: хронический гепатит с минимальной морфологической активностью, вероятно,

токсический (лекарственный). Синдром Дабина — Джонсона.

СОПУТСТВУЮЩИЙ ДИАГНОЗ

Хронический поверхностный гастрит. *Helicobacter pylori* — отр.

ГЭРБ: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Хронический холецистит в стадии нестойкой ремиссии.

СРК с запорами.

Аутоиммунный тиреодит. Гипотиреоз, легкая форма, субкомпенсация.

Макро-АСТ-емия.

ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз дуги аорты, гиперлипидемия, СН I.

Назначено лечение: гепазил композитум по 1 ампуле в сутки № 30, затем гепазил по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1 месяца; де-нол по 120 мг 4 раза в день в течение 4 недель.

Рекомендован контроль фиброгастро-дуоденоскопии; АСТ в динамике (1 раз в 6 месяцев).

Конечно, макро-АСТ-емия, диагностированная у нашей больной, — это лишь результат другого заболевания. Мы не смогли окончательно понять причину, а лишь выявили редкий биохимический феномен. Безусловно, мы будем наблюдать пациентку и далее. А в настоящее время нужно согласиться с известным российским хирургом А.Т. Лидским: «Надо отказаться от бесконечных и самых разнообразных обследований в погоне за точным анатомическим диагнозом. Есть какой-то предел сомнениям в диагнозе... Очень нередко такие ситуации, когда врач должен сознаться, что имеются границы возможности диагностики».



ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Клиническое значение и диагностическая тактика при повышении уровня трансаминаз в сыворотке крови при отсутствии клинических проявлений // Мистецтво лікування. — 2006. — №8. — С. 5–10.
2. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Загоренко Ю.А. Макроамилаземия — безобидное заблуждение или опасное незнание? // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — №6. — С. 93–99.
3. Shirakata T., Udaoka C., Toida S. et al. Abnormal alkaline phosphatase and GOT in serum from the patient with gastric cancer // Jpn. J. Clin. Pathol. — 1979. — Vol. 27 (Suppl.). — P. 322.
4. Asanuma K., Yagihashi A., Watanabe N. Characterization of the aspartate aminotransferase — immunoglobulin M complex in a Japanese woman // Clin. Chem. — 1997. — Vol. 43. — P. 686–687.
5. Biewenga J. Serum lactate dehydrogenase isoenzymes linked to immunoglobulin A // Clin. Chim. Acta. — 1972. — Vol. 40, №2. — P. 407–414.
6. Kanemitsu F., Murata J., Kawanishi I. et al. Complexes of L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase (GOT) and immunoglobulin G in serum of a patient with chronic hepatitis // Phys. Chem. Biol. — 1982. — Vol. 25. — P. 243–246.
7. Davidson D.F., Watson D.J.M. Macroenzyme detection by polyethylene glycol precipitation // Ann. Clin. Biochem. — 2003. — Vol. 40. — P. 514–520.
8. Sion J.P., Laureys M., Gerlo E. et al. Detection of macroenzymes in serum by high-performance gel permeation chromatography // J. Chromatogr. — 1989. — Vol. 496. — P. 91–100.
9. Galasso P.J., Litin S.C., O'Brien J.F. The macroenzymes: a clinical review // Mayo Clin. Proc. — 1993. — Vol. 68, №4. — P. 349–354.
10. Kate A. An immunological study of glutamic oxaloacetic transaminase isozymes // Acta. Hepatol. Jpn. — 1977. — Vol. 18. — P. 319–332.
11. Klonoff D.C. Macroamylasemia and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders // West. J. Med. — 1980. — Vol. 133. — P. 392–407.
12. Lee M., Vajro P., Keeffe E.B. Isolated aspartate aminotransferase elevation: think macro-AST // Dig. Dis. Sci. — 2011. — Vol. 56. — P. 311–313.
13. Chung Y.W., Sohn J.H., Baek C.H. et al. Macro-aspartate aminotransferase in a patient with chronic hepatitis C // Korean J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 47, №3. — P. 229–232.

14. *Sturk A., Sanders G.T.* Macro enzymes: prevalence, composition, detection and clinical relevance // *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* — 1990. — Vol. 28. — P. 65–81.
15. *Collins J., Ritter D., Bacon B.R. et al.* Macro-aspartate aminotransferase in a female with antibodies to hepatitis C virus // *Liver.* — 2002. — Vol. 22. — P. 501–506.
16. *Goenner S., Corriat-Boutron A., Pelletier G. et al.* Macroaspartate aminotransferase. Study of 5 cases and review of the literature // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1998. — Vol. 22, №5. — P. 549–553.
17. *Litin S.C., O'Brien J.F., Pruett S. et al.* Macroenzyme as a cause of unexplained elevation of aspartate aminotransferase // *Mayo Clin. Proc.* — 1987. — Vol. 62. — P. 681–687.
18. *Etienne E., Hanser A.M., Woehl-Kremer B. et al.* Macroenzymes: macro-ASAT and macro-CPK. Two cases and literature review // *Rev. Med. Interne.* — 2009. — Vol. 30, №11. — P. 963–969.
19. *Briani C., Zaninotto M., Forni M. et al.* Macroenzymes: too often overlooked // *J. Hepatol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 119.
20. *Mifflin O.A., Brims D.E., Wrotonoski U. et al.* Macroamylase, macro creatine kinase, and other macroenzymes // *Clin. Chem.* — 1985. — Vol. 31. — P. 1743–1748.
21. *Mifflin T.E., Bruns D.E.* University of Virginia case conference. Macroamylase, macro creatine kinase, and other macroenzymes // *Clin. Chem.* — 1985. — Vol. 31. — P. 1743–1748.
22. *Nagamine M., Okochi K.* Complexes of immunoglobulins A and G with aspartate aminotransferase isoenzymes in serum // *Clin. Chem.* — 1983. — Vol. 29, No 2. — P. 379–381.
23. *Konttinen A., Murros J., Ojala K. et al.* A new cause of increased serum aspartate aminotransferase activity // *Clin. Chim. Ada.* — 1978. — Vol. 84. — P. 145–147.
24. *Onuigbo M., Yin R.* Macro-aspartate transaminasemia: the macroenzyme phenomenon as a diagnostic dilemma // *Mayo Clin. Proc.* — 2000. — Vol. 75. — P. 549–554.
25. *Orlando R., Carbone A., Lirussi F.* Macro-aspartate aminotransferase (macro-AST). A 12-year follow-up study in a young female // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 15. — P. 1371–1373.
26. *Orlando R., Lirussi F.* Macro-aspartate aminotransferase and pregnancy: any influence? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 16. — P. 717–718.
27. *Caropreso M., Fortunato G., Lenta S. et al.* Prevalence and long-term course of macro-aspartate aminotransferase in children // *J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 154. — P. 744–748.
28. *Remaley A.T., Wilding P.* Macroenzymes: biochemical characterization, clinical significance, and laboratory detection // *Clin. Chem.* — 1989. — Vol. 35. — P. 2261–2270.
29. *Sass D.A., Chadalavada R., Virji M.A.* Unexplained isolated elevation in serum aspartate aminotransferase: think macro! // *Am. J. Med.* — 2007. — Vol. 120, No 9. — e5–6.
30. *Zaman Z., Van Orshoven A., Marien G. et al.* Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia // *Clin. Chem.* — 1994. — Vol. 40. — P. 939–942.
31. *Ito K., Nakajima M., Kuwa K. et al.* Study on two cases of glutamic transaminase linked immunoglobulin // *Igaku no Ayumi.* — 1978. — Vol. 105. — P. 233–235.
32. *Triester S.L., Douglas D.D.* Development of macro-aspartate aminotransferase in a patient undergoing specific allergen injection immunotherapy // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 243–245.
33. *Turecky L.* Macroenzymes and their clinical significance // *Bratislav. Lek. Listy.* — 2004. — Vol. 105. — P. 260–263.
34. *Werner T., Vargas H.E., Chalasani N.* Macro-aspartate aminotransferase and monoclonal gammopathy: a review of two cases // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 1197–1198.