



МАКРО-АСПАРТАТАМИНОТРАНСФЕРАЗА

¹Н. Н. Силивончик, ²А. И. Ледник, ²О. П. Левчук, ²Л. И. Плотникова

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²Медико-санитарная часть ОАО «ММЗ имени С. И. Вавилова – управляющая компания холдинга «БелОМО», Минск, Беларусь

Измерение активности ферментов сыворотки крови – один из наиболее распространенных лабораторных тестов. Причиной повышенной активности могут быть ненормальные с высокой молекулярной массой ферменты, так называемые макроэнзимы. Макроэнзимы могут выявляться у здоровых лиц, но также могут быть и у лиц с наличием заболеваний. Макро-аспартатаминотрансфераза (макро-АсАТ) является макроэнзимом, продуцируется путем формирования комплекса АсАТ с иммуноглобулинами сыворотки (IgA, IgG или обоими). Персистенция макро-АсАТ – редкое доброкачественное состояние. Макро-АсАТ, как правило, характеризуется повышенной активностью сывороточной АсАТ. Статья содержит анализ литературных данных о пациентах с макро-АсАТ.

Ключевые слова: аспартатаминотрансфераза, макроэнзимы, макро-аспартатаминотрансфераза

MACRO-ASPARTATE AMINOTRANSFERASE

¹N. N. Silivontchik, ²A. I. Lednik, ²O. P. Levchuk, ²L. I. Plotnikova

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

²Medical unit of OJSC «MMW named after S.I. Vavilov – managing company of BelOMO holding», Minsk, Belarus

Measurement of serum enzyme activity is one of the most common laboratory tests. Increased activity may be caused by abnormal enzymes with a high molecular mass, the so-called macroenzymes. Macroenzymes may be seen in healthy subjects, but can also be related to disease. Macro-aspartate aminotransferase (macro-AST) is a macroenzyme that results from an enzymatic complex consisting of AST linked to serum immunoglobulin (IgA, IgG or both). Macro-AST persistence is a rare benign condition. Macro-AST is generally characterized by increased serum AST activity. The article contains analysis of literature data on patients with macro-AST.

Keywords: aspartate aminotransferase, macroenzymes, macro-aspartate aminotransferase

Автор, ответственный за переписку:

Силивончик Н. Н., д-р мед. наук, проф.; Белорусская медицинская академия последипломного образования;
e-mail: silivonschik_nn@mail.ru

Corresponding author:

Silivontchik N. N., PhD, MD (Medicine), Professor; Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;
e-mail: silivonschik_nn@mail.ru

Для цитирования:

Макро-аспартатаминотрансфераза / Н. Н. Силивончик, А. И. Ледник, О. П. Левчук, Л. И. Плотникова // Гепатология и гастроэнтерология. 2021. Т. 5, № 1. С. 25-29. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-1-25-29>

For citation:

Silivontchik NN, Lednik AI, Levchuk OP, Plotnikova LI. Macro-aspartateaminotransferase. Hepatology and Gastroenterology. 2021;5(1):25-29. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-1-25-29>

Аспартатаминотрансфераза (АсАТ) экспрессируется во многих органах и клетках, включая печень, почки, головной мозг, мышечные клетки, эритроциты [1]. АсАТ катализирует переход аминокислоты с α-кетоглutarовой на глутарную кислоту [2]. У здоровых людей происхождением сывороточной АсАТ является нормальная смена клеток, содержащих этот фермент, в основном гепатоцитов и мышечных волокон. При повреждении органов или клеток АсАТ высвобождается в кровоток и, следовательно, ее уровень в сыворотке будет увеличиваться.

Существует два аналогичных изофермента АсАТ, которые локализуются в цитоплазме и митохондриях и кодируются, соответственно, GOT1 и GOT2 на хромосомах 10q24 и 16q12 [3]. Сывороточная активность АсАТ в норме в значительной степени цитозольного происхожде-

ния, в то время как повышенная активность АсАТ сыворотки считается основным биохимическим маркером печеночной, сердечной, мышечной, эндокринной и метаболических расстройств [3].

Повышенная активность ферментов в сыворотке крови обычно рассматривается как проявление существующего заболевания. Бессимптомная гипертрансаминаземия – распространенная лабораторная находка и одна из наиболее частых причин обращения для консультации к гастроэнтерологу. Демографические исследования оценили распространенность гипертрансаминаземии в популяции как 5-10% и, как ожидается, этот показатель возрастет в будущем вместе с глобальным ростом ожирения [4, 5]. В большинстве случаев бессимптомного повышения АсАТ, как правило, не превышают 5-6-кратного уровня верхней границы нормы [6].

Если другие тесты, прежде всего аланинаминотрансфераза (АлАТ), нормальные, должна быть рассмотрена возможность мышечного происхождения АсАТ в связи с наличием воспалительной, токсичной или генетической миопатии, а также травмы. Когда причина изолированного хронического подъема АсАТ остается неизвестной, возникает проблема повторных исследований с последующим расширением их спектра, включая трудоемкие и инвазивные. Доступ пациентов к широкой медицинской информации сомнительного качества через Интернет приводит к тревоге и может вызвать депрессию.

Между тем установлено, что уровень фермента может быть повышен вследствие присутствия макроэнзима высокой молекулярной массы, сформированного при связывании АсАТ с другими сывороточными субстанциями, который получил название макроаспартатаминотрансфераза (макро-АсАТ). Персистенция макро-АсАТ – редкое, доброкачественное состояние, которое может быть обнаружено у здоровых в другом отношении людей или имеющих сопутствующие заболевания, такие как аутоиммунные [6].

Общие данные о макроэнзимах

Макроэнзимы известны с 1967 г., когда J. E. Berk et al. в журнале *The New England Journal of Medicine* представили первое описание макромолекулярной амилазы у пациентов с персистирующей повышенной активностью фермента без наличия причины гиперамилаземии и нормальной почечной экскрецией, что позднее с открытием других ферментов с высокой молекулярной массой получило название «макроэнзимы» [7]. В 1969 г. Levitt et al. сообщили, что высокий уровень амилазы в сыворотке крови, обнаруженный у пациентов с макроамилаземией, ассоциируется с крайне низким соотношением клиренса амилазы к клиренсу креатинина (коэффициент Cam/Ccr), в отличие от ситуации с острым панкреатитом [8].

В настоящее время, кроме макроамилазы (частота 0,18-0,04% в популяции), известен ряд макроэнзимов, в том числе макро-АсАТ, а также макро-АлАТ), макро-лактатдегидрогеназа, макро-креатинкиназа, макро-щелочная фосфатаза, макро-глутамилтранспептидаза, макро-лейциламинопептидаза [9].

Макроэнзимы образуются путем самополимеризации ферментов или их ассоциации с сывороточными субстанциями, обычно с иммуноглобулинами. Имеются сообщения, описывающие образование макроамилазы путем соединения амилазы с гидроксипроцеллюлозой, используемым для коррекции гиповолемии [9]. Из-за большой молекулярной массы макроэнзимов их почечный клиренс нарушается, выведение из сыворотки крови затягивается. Активность ферментов в образованных комплексах сохраняется, это в конечном счете приводит к более высоким

уровням их активности в сыворотке крови. Механизмы формирования иммунного комплекса не ясны, при этом иммуноглобулины нацелены на ферменты в качестве антигенов с помощью молекулярной мимикрии [10].

Макроаспартатаминотрансфераза (макро-АсТ)

Макро-АсАТ был впервые установлен в 1978 г. и рассматривается как типичный макроэнзим [9]. Является типом I макроэнзима, обычно производится путем формирования комплекса 250 kDa АсАТ с иммуноглобулинами сыворотки (IgG, IgA или обоими), и специфическая точка связывания фермента локализуется в основном на Fab и F(ab1)₂ фрагментах молекулы иммуноглобулина [6].

Сам по себе процесс формирования макроэнзимов рассматривается как доброкачественный. Механизмы формирования иммунного комплекса не ясны. Хотя макро-АсАТ выявляется у здоровых лиц, имеется ряд сообщений о наличии макро-АсАТ у пациентов с диффузными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), анкилозирующим спондилоартритом, с вирусным гепатитом С, язвенным колитом и целиакией, со злокачественными новообразованиями, что наводит на мысль об аутоиммунном процессе [9, 11, 12], при этом иммуноглобулины нацелены на ферменты в качестве антигенов в результате перекрестной реакции (молекулярная мимикрия) [10]. Описан случай формирования макро-АсАТ у пациента с ранее нормальными ферментами, у которого после начала специфической иммунотерапии (СИТ) для лечения аллергического ринита было обнаружено изолированное повышение АсАТ; высказано предположение, что СИТ привела к образованию макро-АсАТ в результате перекрестной реакции антител. Осведомленность об этом возможном механизме развития макроэнзима может быть полезна врачам, оценивающим пациентов с изолированным повышением АсАТ [11].

Получены доказательства генетической основы формирования макро-АсАТ. M. Kulecka et al. (2017) нашли вариант в гене GOT1, связанный с макро-АсАТ как предположительный причинный и предрасполагающий к семейной макро-АсАТемии [13]. Мутация GOT1 p.Gln208Glu была выявлена у 50 (54,3%) из 92 пробандов, том числе в 20 из 29 (69%) семей, в то время как его распространенность в здоровом контроле составила всего 0,18%.

Макро-АсАТ обычно характеризуется повышенной активностью АсАТ сыворотки крови и признана одной из главных причин изолированного ее повышения [6, 9]. По сводным данным C. Briani et al. (2003), частота макро-АсАТ как причины изолированной высокой активности АсАТ составляет от 40 до 100% [14]. M. Caropreso et al. (2003) сообщают, что макро-АсАТ присутствова-

ла более чем у одной трети детей с изолированным повышением уровня АсАТ [15]. Активность АсАТ, обусловленная наличием макро-АсАТ, может оставаться хронически повышенной, колебаться или в части случаев нормализоваться с течением времени [6].

Персистирование макро-АсАТ, как и других макроэнзимов, – явление само по себе доброкачественное и не требующее специфического лечения, и главная проблема – их идентификация.

Возможности выявления макро-АсАТ

Различие между активностью энзимов и соответствующих видов макроэнзимов затруднено, в том числе АсАТ и макро-АсАТ. так как рутинное лабораторное исследование не позволяет различать молекулы нормального фермента и макроэнзима. В итоге повышение активности АсАТ при наличии макро-АсАТ может привести к трудоемкому повторному и дополнительному тестированию, дорогостоящим инвазивным исследованиям, в том числе биопсии печени.

Исследователи проблемы считают, что в случаях, если пациент имеет хроническую изолированную повышенную АсАТ (с нормальными уровнями АлАТ и других лабораторных «печеночных» тестов, без клинических симптомов, отклонения данных физикального или визуализирующих исследований), это обычно указывает на макро-АсАТ [6]. Так, мы наблюдали семью (сын 15 лет, его мать 35 лет и бабушка 58 лет) с постоянно повышенным уровнем АсАТ; все члены семьи имеют неконъюгированную гипербилирубинемия (установлено наличие мутаций гена UGT1A1 и доказан синдром Жильбера). Пациент и бабушка обследованы надлежащим образом и заболеваний, которые могли быть причиной повышения уровня АсАТ, не выявлено, что дает основание обоснованно предполагать наличие макро-АсАТ. Однако на практике даже после тщательного исключения патологии печени установление макро-АсАТ только на основании предположения о ее наличии обычно оказывается недостаточно убедительным как для пациента, так и для врача.

Для подтверждения повышенной активности АсАТ наличием макро-АсАТ предложено несколько методов – электрофорез, преципитация с полиэтиленгликолем (ПЭГ), ультрацентрифугирование, хроматография, иммуноэлектрофорез, иммунопреципитация [9]. Чаще всего в исследованиях используется метод ПЭГ-преципитации, описанный D. F. Davidson и D. J. Watson [17], который рассматривается как «золотой стандарт», однако рутинной клинической практике, как и другие упомянутые методы, недоступен. Идентификация типа комплекса (в большинстве случаев АсАТ-IgG, реже – АсАТ-IgA) выполняется методом преципитации со специфическими антисыворотками [16].

Ограниченный доступ к упомянутым диагностическим методам стал поводом для разработки более простого метода диагностики макро-АсАТ, основанного на результатах исследования D. F. Davidson и D. J. Watson, которыми в 2003 г. методом ПЭГ-преципитации показано, что после хранения сыворотки, содержащей макро-АсАТ, на холоде (при температуре 4°C) в течение 6 дней активность АсАТ снижается более чем на 90% [17]. При этом показано, что снижение активности АсАТ не происходит при 1) повышенном уровне АсАТ (макро-АсАТ) в условиях хранения при температуре -20°C; 2) нормальном уровне АсАТ (не макро-АсАТ) при температуре 4°C; 3) повышенном уровне АсАТ (не макро-АсАТ), связанном с заболеванием печени, при температуре 4°C. Исследователи считают, что снижение активности АсАТ, возможно, связано с преципитацией комплекса АсАТ-Ig во время хранения в охлажденном состоянии. Позже A. Castiella et al. (2006) методом ПЭГ-преципитации показали, что при наличии макро-АсАТ активность АсАТ при хранении при температуре 2-8°C снижается, начиная с 48 ч, на 35% из-за малой стабильности макро-АсАТ; после 5 дня отмечается стабилизация уровня АсАТ. Авторы считают, что снижение активности АсАТ более 65% при хранении на холоде указывает на макро-АсАТ, [18]. В контроле за тот же период времени доля снижения была менее 2%. Результаты этих работ стали основанием для изучения возможности идентификации макро-АсАТ методом исследования активности АсАТ в сыворотке на фоне хранения на холоде.

S. Ono et al. (2019) в предполагаемом случае макро-АсАТ изучали образец сыворотки крови пациента с АсАТ 210 Е/л, а также один экзemplяр сыворотки здорового человека (АсАТ 31 Е/л) и сыворотки 16 пациентов с разными заболеваниями печени (АсАТ от 181 до 382 Е/л) [1]. После 3 дней хранения активность АсАТ у пациента с макро-АсАТ снизилась с 210 до 43 Е/л (80%). Примечательно, что никакие другие образцы с повышенным уровнем АсАТ, полученные у пациентов с разными заболеваниями (включая алкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит, гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени и т. д.), а также у здорового субъекта не дали существенного снижения АсАТ, который был стабильным (средний \pm 2SD, $0,61 \pm 2,5\%$), что дало основание предположить приемлемость метода для дифференциации АсАТ и макро-АсАТ. Снижение активности АсАТ, возможно, было связано с осаждением комплекса АсАТ-Ig во время охлажденного хранения. Для уточнения повышенной активности АсАТ наличием макроэнзима исследование было дополнено абсорбцией IgG, после чего активность АсАТ снизилась, а методом иммуноэлектрофореза с окрашиванием АсАТ показано, что молекула АсАТ пациента была аномалией. Авторы также считают, что

продемонстрирован более простой способ обнаружения макро-АсАТ, основанный на снижении уровня АсАТ после хранения сыворотки в течение нескольких дней при 4°C в холодильнике (на 80% после 3 дней), и результат сопоставим с зарегистрированными в других исследованиях [17, 18]. По данным О. Ф. Веґер et al. (2014), после хранения сыворотки при 2-8°C в течение 5 дней при наличии макро-АсАТ активность АсАТ на 6-й день снизилась более чем на 50% от уровня первого дня [19].

I. Mrosewski et al. (2019) на основании собственного исследования и анализа литературных данных пришли к выводу, что все случаи повышения АсАТ, когда активность фермента снижается на 50% или более в течение 7 дней хранения при температуре 4°C по сравнению с замороженными при температуре -20°C могут рассматриваться как обусловленные макро-АсАТ [20].

Исследователи отмечают, что метод, основанный на снижении уровня АсАТ сыворотки (метод «холодового хранения») достаточно прост для включения в клиническую практику и позволяет выполнять диагностику макро-АсАТ всякий раз, когда пациент имеет хроническое и изолированное повышение АсАТ. Вместе с тем надо отметить, что исследования выполнены лишь в небольших группах или у единичных пациентов, что объясняется редкостью макро-АсАТ.

В одном исследовании (Chtioui H. et al., 2010) сообщается, что образец сыворотки у пациента с макро-АсАТ не показал снижения активности фермента после хранения при 4°C в течение 1 недели [21]. Свой результат, отличный от других, авторы предположительно связывают с неоднородностью молекул макро-АсАТ, вовлеченных в соединение разными типами иммуноглобулинов или других компонентов плазмы.

M. Kulecka et al. (2017) на основании собственных данных полагают, что генетическое тестирование может помочь диагностике макро-АсАТ [13].

Накопление информации поможет подтвердить диагностическую значимость метода выявления макро-АсАТ путем определения активности АсАТ после хранения при 4°C.

Литературные данные о пациентах с доказанной макро-АсАТ с помощью ПЭГ-преципитации или других информативных методов преимущественно представлены описаниями отдельных или небольших серий случаев [1, 3, 7, 9, 11, 13, 16-23]. Имеется описание случая семейной ма-

кро-АсАТ [24]. Частота макро-АсАТ у взрослых и детей одинакова, но клинические характеристики различаются. Так, достаточно большая группа пациентов (54) описана в статье Т. Moriyama et al., (2015; университетские медицинские центры Японии): возраст от 3 дней до 84 лет; 30 – мужского и 24 – женского пола; интервал АсАТ от 51 до 1408 Е/л; метод гель-хроматографии; IgA – у 32, IgG – у 14, IgG-IgA – у 7, не определен – у 1 [9]. В данном наблюдении большинство пациентов имели установленные заболевания, в том числе 32,5% – неоплазмы: наиболее часто первичный и метастатический рак лёгкого, рак кишечника, поджелудочной железы, злокачественная лимфома. Второе место по частоте (22,2%) занимали заболевания органов пищеварения: холелитиаз, хронический панкреатит, а также цирроз печени. Реже отмечались заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, аневризма брюшного отдела аорты, артериальная гипертензия), эндокринные и метаболические заболевания (гипотиреоз, сахарный диабет). Не имели патологии (кроме повышенной АсАТ) только 7 человек.

В другом крупном исследовании (Kulecka M. et al., 2017) макро-АсАТ была установлена у 69 из 744 детей, поступивших в Departments of Gastroenterology, Hepatology, Nutritional Disorders, or Pediatrics, Children's Health Memorial Institute (Варшава, Польша) для диагностики необъяснимого повышения уровня активности АсАТ (метод электрофореза в 1% геле агарозы) и абсолютное большинство этих детей не страдали от каких-либо серьезных медицинских проблем [13]. Пациенты имели бессимптомно повышенную активность АсАТ с колебаниями в течение нескольких месяцев или лет. Лишь у одного ребенка диагностирована нейробластома во время последующего клинического наблюдения. Ни один из них не лечился гепатотоксическими препаратами или препаратами, которые могут повлиять на активность ферментов печени, ни у кого не было симптомов заболевания печени или холелитаза, а нервно-мышечный статус был нормальным. Вирусные, метаболические и аутоиммунные причины заболевания печени были исключены. За исключением повышенной активности АсАТ сыворотки результаты все других тестов были нормальными.

Развитие других доступных клинике методов диагностики макроэнзимов, обладающих низкой стоимостью, простотой и надежностью, позволит увеличить диагностические возможности в гастроэнтерологии и хирургии.

References

1. Ono S, Kurata C, Nishimura N, Kawashima H, Yoneima R, Tai Y, Tatsumi E, Miyamoto M, Yada N, Yoshimoto K, Nishio K. Importance of Laboratory Detection of Macro-Aspartate Aminotransferase. *Int J Gen Med.* 2019;12:433-436. doi: 10.2147/IJGM.S224281.
2. Rohani P, Imanzadeh F, Sayyari A, Kazemi Aghdam M, Shiari R. Persistent elevation of aspartate aminotransferase in a child after incomplete Kawasaki disease: a case report and literature review. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):73. doi: 10.1186/s12887-020-1975-8.

3. Shen H, Damcott C, Shuldiner SR, Chai S, Yang R, Hu H, Gibson Q, Ryan KA, Mitchell BD, Gong DW. Genome-wide association study identifies genetic variants in GOT1 determining serum aspartate aminotransferase levels. *J Hum Genet.* 2011;56(11):801-5. doi: 10.1038/jhg.2011.105.
4. Bruguera M. Practical guidelines for examination of adults with asymptomatic hypertransaminasaemia. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40(2):99-106. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.03.001. (Spanish, English).
5. Patt CH, Yoo HY, Dibadij K, Flynn J, Thuluvath PJ. Prevalence of transaminase abnormalities in asymptomatic, healthy subjects participating in an executive health-screening program. *Dig Dis Sci.* 2003;48(4):797-801. doi: 10.1023/a:1022809430756.
6. Lee M, Vajro P, Keeffe EB. Isolated aspartate aminotransferase elevation: think macro-AST. *Dig Dis Sci.* 2011;56(2):311-3. doi: 10.1007/s10620-011-1575-4.
7. Berk JE, Kizu H, Wilding P, Searcy RL. Macroamylasemia: a newly recognized cause for elevated serum amylase activity. *N Engl J Med.* 1967;277(18):941-6. doi: 10.1056/NEJM196711022771801.
8. Levitt MD, Cooperband SR. Hyperamylasemia from the binding of serum amylase by an 11S IgA globulin. *N Engl J Med.* 1968;278(9):474-9. doi: 10.1056/NEJM196802292780903.
9. Moriyama T, Tamura S, Nakano K, Otsuka K, Shigemura M, Honma N. Laboratory and clinical features of abnormal macroenzymes found in human sera. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1854(6):658-67. doi: 10.1016/j.bbapap.2014.10.015.
10. Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: biochemical characterization, clinical significance, and laboratory detection. *Clin Chem.* 1989;35(12):2261-70.
11. Triester SL, Douglas DD. Development of macro-aspartate aminotransferase in a patient undergoing specific allergen injection immunotherapy. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(1):243-5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41284.x.
12. Werner T, Vargas HE, Chalasani N. Macro-aspartate aminotransferase and monoclonal gammopathy: a review of two cases. *Dig Dis Sci.* 2007;52(5):1197-8. doi: 10.1007/s10620-006-9555-9.
13. Kulecka M, Wierzbička A, Paziewska A, Mikula M, Habior A, Janczyk W, Dabrowska M, Karczmarski J, Lazniewski M, Ginalska K, Czlonkowska A, Socha P, Ostrowski J. A heterozygous mutation in GOT1 is associated with familial macro-aspartate aminotransferase. *J Hepatol.* 2017;67(5):1026-1030. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.003.
14. Briani C, Zaninotto M, Forni M, Burra P. Macroenzymes: too often overlooked. *J Hepatol.* 2003;38(1):119. doi: 10.1016/S0168-8278(02)00333-1.
15. Caropreso M, Fortunato G, Lenta S, Palmieri D, Esposito M, Vitale DF, Iorio R, Vajro P. Prevalence and long-term course of macro-aspartate aminotransferase in children. *J Pediatr.* 2009;154(5):744-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.11.010.
16. Patteet L, Simoens M, Piqueur M, Wauters A. Laboratory detection of macro-aspartate aminotransferase: case report and evaluation of the PEG-precipitation method. *Clin Biochem.* 2012;45(9):691-3. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.03.004.
17. Davidson DF, Watson DJ. Macroenzyme detection by polyethylene glycol precipitation. *Ann Clin Biochem.* 2003;40(Pt 5):514-20. doi: 10.1258/00045630322326425.
18. Castiella A, Aguayo FJ, Rueda M, Fernandez J, Zapata E. Macroaspartate aminotransferase (Macro-AST) a rare cause of hipertransaminasemia: another way to diagnosis? *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(7):655. doi: 10.1097/00004836-200608000-00024.
19. Beşer OF, Laçinel S, Gülcü D, Kutlu T, Cullu Çokuğraş F, Erkan T. An easy method for diagnosing macro-aspartate aminotransferase: a case series. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25(5):568-70. doi: 10.5152/tjg.2014.7504.
20. Mrosewski I, Bredlau B, Öztürk Y, Switkowski R. Persistent Isolated Elevation of Aspartate Aminotransferase in an Asymptomatic Female Patient: a Case Report and Review of Current Literature. *Clin Lab.* 2019;65(8). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190205.
21. Chtioui H, Mauerhofer O, Günther B, Dufour JF. Macro-AST in an asymptomatic young patient. *Ann Hepatol.* 2010;9(1):93-5.
22. Lord R, Fahie-Wilson M, Suri S. A paediatric case of macro aspartate aminotransferase. *Ann Clin Biochem.* 2008;45(Pt 3):323-4. doi: 10.1258/acb.2007.007094.
23. Zhan MR, Liu X, Zhang MY, Niu JQ. Isolated elevated aspartate aminotransferase in an asymptomatic woman due to macro-aspartate aminotransferase: A case report. *World J Clin Cases.* 2019;7(24):4414-4419. doi: 10.12998/wjcc.v7.i24.4414.
24. Jain S, Sonthalia N, Thanage R, Chandnani S, Rathi PM, Tiwari D, Rathi S. Familial Macro-Aspartate Transaminase - An Unsolved Puzzle? *Indian J Pediatr.* 2019;86(11):1060-1061. doi: 10.1007/s12098-019-02951-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Силивончик Н. Н., д-р мед. наук, проф.; Белорусская медицинская академия последипломного образования; e-mail: silivonschik_nn@mail.ru

Ледник А. И., Медико-санитарная часть ОАО «ММЗ имени С.И. Вавилова – управляющая компания холдинга «БелОМО», e-mail: anna.l@tut.by

Левчук О. П., Медико-санитарная часть ОАО «ММЗ имени С.И. Вавилова – управляющая компания холдинга «БелОМО»

Плотникова Л. И., Медико-санитарная часть ОАО «ММЗ имени С.И. Вавилова – управляющая компания холдинга «БелОМО»

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Silivontchik N. N., PhD, MD (Medicine), Professor; Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; e-mail: silivonschik_nn@mail.ru

Lednik A. I., Medical unit of OJSC «MMW named after S.I. Vavilov – managing company of BelOMO holding»; e-mail: anna.l@tut.by

Levchuk O. P., Medical unit of OJSC «MMW named after S.I. Vavilov – managing company of BelOMO holding»

Plotnikova L. I., Medical unit of OJSC «MMW named after S.I. Vavilov – managing company of BelOMO holding»

Поступила: 28.01.2021

Принята к печати: 12.03.2021

Received: 28.01.2021

Accepted: 12.03.2021