



## МАКРО-АСПАРТАТАМИНОТРАНСФЕРАЗА

<sup>1</sup>Н. Н. Силивончик, <sup>2</sup>А. И. Ледник, <sup>2</sup>О. П. Левчук, <sup>2</sup>Л. И. Плотникова

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

<sup>2</sup>Медико-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

<sup>1</sup>N. N. Silivontchik, <sup>2</sup>A. I. Lednik, <sup>2</sup>O. P. Levchuk, <sup>2</sup>L. I. Plotnikova

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Medical 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 гидроксипроцерамидом, 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-АсАТ)*

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(ab)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].

Персистенция 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, Wierzwicka A, Paziewska A, Mikula M, Habiór 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: 10.1258/000456303322326425.
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