https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-83-93

BY-NC-SA

Современные представления о первичном системном AL-амилоидозе: взгляд гастроэнтеролога*

Губергриц Н. Б.[1, 2], Беляева Н. В.[1, 2], Можина Т. Л.[3], Рахметова В. С.[4]

[1] Украинский Клуб панкреатологов; 030039 Киев, ул. 40-летия Октября, д. 26, Украина

[2] Медицинский центр «Медикап». 65114, г. Одесса, ул. Академика Королева, 17, Украина

[3] Центр здорового сердца доктора Крахмаловой; 63000 Харьков, ул. Целиноградская, 58-Б, Украина

[4] НАО «Медицинский университет Астана»; 010000, г. Нур-Султан, ул.Бейбитшилик, 49 а, Республика Казахстан

Для цитирования: Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Можина Т. Л., Рахметова В. С. Современные представления о первичном системном AL-амилоидозе: взгляд гастроэнтеролога. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;196(12): 83–93. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-83-93

Губергриц Наталья Борисовна, доктор мед. наук, профессор, президент Украинского клуба панкреатологов

Беляева Надежда Владимировна, кандидат мед. наук, врач-консультант медицинского центра

Можина Татьяна Леонидовна, кандидат мед. наук, врач-консультант

Рахметова Венера Саметовна, доктор мед.наук, профессор кафедры внутренних болезней

✉ *Для переписки:*
Губергриц Наталья Борисовна
profnbg@ukr.net

Резюме

Цель обзора — представить анализ современных литературных данных о патогенезе, диагностике и терапии первичного системного амилоидоза легких цепей иммуноглобулинов (AL-амилоидоз), раскрыть особенности гастроэнтерологических проявлений заболевания. AL-амилоидоз обусловлен избыточным синтезом легких цепей иммуноглобулинов клоном плазматических клеток, расположенных в костном мозге, с последующим образованием амилоида.

Отложение амилоида в органах мишенях (сердце, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, периферическая и автономная нервная системы, мягкие ткани) сопровождается прямым и косвенным цитотоксическим действием на органы и ткани. К гастроинтестинальным проявлениям AL-амилоидоза относят поражение печени, желудочно-кишечные кровотечения, псевдообструкцию тонкого и/или толстого кишечника, появление полиповидных, дивертикуловидных, опухолевидных образований, мальабсорбцию, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, протеин-теряющую гастропатию. Повреждение печени у больных AL-амилоидозом, как правило, сопровождается минимальными клиническими проявлениями, повышением уровня щелочной фосфатазы при условии отсутствия других причин изменения концентрации этого маркера холестаза.

Приведен детальный анализ положений практического руководства клиники Мэйо по диагностике, лечению AL-амилоидоза. Диагностика гастроинтестинального AL-амилоидоза основывается на гистомикроскопическом анализе биоптатов пораженных органов с окраской конго красным и последующим осмотром в поляризованном свете; золотым стандартом диагностики заболевания является масс-спектрометрия. Современная фармакотерапия AL-амилоидоза предполагает проведение комбинированной высокодозовой химиотерапии с применением моноклональных антител, ингибиторов протеасом, цитостатиков, гормонов, а также выполнение аутологической трансплантации стволовых клеток. Коррекция гастроэнтерологических проявлений заболевания основана на назначении симптоматических средств. Продолжительность жизни больных AL-амилоидозом определяют посредством нескольких прогностических моделей; шкала Бостонского университета, основанная на определении двух показателей, максимально удобна для применения в практической деятельности.

Ключевые слова: амилоид, AL-амилоидоз, гастроинтестинальные проявления

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-83-93

Modern concepts of primary systemic AL-amyloidosis: the viewpoint of a gastroenterologist*

N. B. Gubergrits[1], N. V. Byelyayeva[2], T. L. Mozhyna[3], V. S. Rakhmetova[4]

[1] Ukrainian pancreatic Club; 26, 40th anniversary of October str, Kiev, 030039, Ukraine

[2] Medical Centre "Medikap"; 17 Academician Koroleva Street, Odessa, 65114, Ukraine

[3] The Dr. Krakhmalova Center of the Healthy Heart; 58-B, Tselinogradskaya str, Kharkov, 63000, Ukraine

[4] NJSC "Astana medical university"; 49 a, Beybitshilik str., Nur-Sultan city, The Republic of Kazakhstan; 010000

For citation: Gubergrits N. B., Byelyayeva N. V., Mozhyna T. L., Rakhmetova V. S. Modern concepts of primary systemic AL-amyloidosis: the viewpoint of a gastroenterologist. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;196(12): 83–93. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-83-93

✉ *Corresponding author:*
Natalia B. Gubergrits
profnbg@ukr.net

Natalia B. Gubergrits, the President of Ukrainian Pancreatic Club, Dr. of Sci. (Med), Professor; *ORCID: 0000–0003–3655–9554*
Nadezhda V. Byelyayeva, Cand. of Sci. (Med.), Consultant Doctor
Tetiana L. Mozhyna, Cand. of Sci. (Med.), Consultant Doctor; *ORCID: 0000–0001–8239–6093*
Venera S. Rakhmetova, Dr. of Sci. (Med), Professor of Department of Internal Diseases; *ORCID: 0000–0001–5721–6409*

Summary

The purpose of the review is to present an analysis of modern literature data on the pathogenesis, diagnosis and therapy of primary systemic amyloidosis of immunoglobulin light chains (AL-amyloidosis), to reveal the features of gastroenterological manifestations of the disease. AL-amyloidosis is caused by overproduction of immunoglobulin light chains by a clone of plasma cells located in the bone marrow, followed by the formation of amyloid.

Deposition of amyloid in target organs (heart, kidneys, liver, gastrointestinal tract, peripheral and autonomic nervous systems, soft tissues) is accompanied by direct and indirect cytotoxic effects on organs and tissues. Gastrointestinal manifestations of AL-amyloidosis include liver damage, gastrointestinal bleeding, pseudo-obstruction of the small intestine and colon, the appearance of polyp-, diverticul-, tumor-like formations, malabsorption, impaired motility of the gastrointestinal tract, protein-losing gastropathy. Liver damage in patients with AL-amyloidosis, as a rule, is accompanied by minimal clinical manifestations, an increase of the level of alkaline phosphatase without any other reasons for this change. A detailed analysis of the Mayo Clinic's practical guidelines for the diagnosis and treatment of AL-amyloidosis is presented. Diagnosis of gastrointestinal AL-amyloidosis is based on histomicroscopic analysis of biopsies of target organs with Congo red and subsequent examination in polarized light; mass spectrometry is the gold standard of diagnostic. Modern pharmacotherapy of AL-amyloidosis includes a combination of high-dose chemotherapy with monoclonal antibodies, proteasome inhibitors, cytostatics, hormones, as well as performing autologous stem cell transplantation. Correction of gastroenterological manifestations of the disease is based on the symptomatic therapy. Life expectancy of patients with AL-amyloidosis is determined by several prognostic models; the Boston University model, based on the definition of two markers, is most convenient for clinical use.

Keywords: amyloid, AL-amyloidosis, gastrointestinal manifestations

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

Всякая перемена
прокладывает путь другим переменам.

Никколо Макиавелли

Изучение различных заболеваний часто сопровождается сменой устоявшихся представлений о патофизиологии, коррекцией стандартов лечения, но, пожалуй, самые большие перемены произошли с такой нозологией, как амилоидоз. Первый успех в изучении амилоидоза сопровождался формированием исходного заблуждения: открытие Рудольфом Вирховым ранее неизвестной патологической субстанции, предположительно по своей природе являющейся целлюлозой или крахмалом, привело к использованию термина амилоид для описания состояний, сопровождающихся внеклеточным накоплением этого вещества и приводящим к развитию амилоидоза. Первоначально амилоидоз классифицировали на первичный, вторичный, опухолеподобный, миелома-ассоциированный [1], однако, появление новых данных о субмикроскопической структуре амилоида, его функциональных особенностях и патологических свойствах, привело к изменению дефиниции, существующих классификаций, диагностических алгоритмов, схем лечения.

В данной статье представлены современные литературные данные о патогенезе, диагностике и терапии амилоидоза легких цепей иммуноглобулинов (AL-амилоидоз) с акцентом на гастроэнтерологические проявления заболевания.

Строение и состав амилоидных фибрилл

Первоначальные неточности, затаившиеся в терминологии и теории амилоидогенеза, были разрешены при помощи современных субмикроскопических и рентген-структурных исследований, доказавших белковую природу амилоида и определивших его основной структурный элемент – амилоидную фибриллу [1, 2, 3]. Ключевой составляющей любой амилоидной фибриллы являются протофиламенты, представляющие собой цепочку белковых мономеров с особой пространственной конфигурацией, которая получила название β-складчатой структуры (рис. 1). Протофиламинты, скручиваясь между собой, образуют амилоидные фибриллы [2, 3].

Такие специфические микроскопические свойства амилоида, как сродство к красителю конго красный и способность к двойному лучепреломлению в поляризованном свете после окраски указанным пигментом, позволяют легко идентифицировать его отложения [1, 2], т.к. амилоидные депо приобретают яркий зеленый цвет, который иногда называют «яблочно-зеленым» (*рис. 1 на цветной вклейке в журнал*).

Помимо амилоидных фибрилл в амилоидных депо обнаруживают различные дополнительные компоненты, некоторые из них достаточно специфичны; выявление этих составляющих используют в качестве диагностических белков-маркеров или так называемой «белковой сигнатуры» амилоидоза. К белковой сигнатуре относят гепарансульфат протеогликан (HSPG) и сывороточный амилоидный Р-компонент (SAP) [1]. HSPG представляет собой разновидность гликозаминогликанов, локализующихся преимущественно на поверхности клеток, входящих в состав базальной мембраны, тогда как SAP относят к белкам острой фазы. Предполагается, что протеогликаны и гликозаминогликаны способствуют образованию и стабилизации амилоидных фибрилл, а также, за счет взаимодействия с элементами внеклеточного матрикса, могут определять локализацию отложений амилоида [2, 4]. SAP активно и обратимо связывается со всеми типами амилоида, защищая амилоидные фибриллы от деградации [4]. Механизм интегрирования HSPG, SAP в амилоидные отложения еще продолжает изучаться, но уже известно, что эти белки принимают активное участие в амилоидогенезе и диссеминировании амилоида [1]. Перечень белковой сигнатуры амилоида дополняют аполипопротеин (апо) AI и апо-AIV, апо-Е; обнаружение этих маркеров также позволяет идентифицировать исследуемый материал как амилоид. Несколько реже в структуре амилоидных фибрилл выявляют человеческий фибулин-подобный белок внеклеточного матрикса-1, кальцитонин, прокальцитонин, глюкагон, галектин-17 [1]; роль перечисленных компонентов продолжает активно изучаться.

Образование амилоида: от мономеров к фибриллам

Известно, что первоначально образовавшиеся несвернутые амилоидные фибриллы являются относительно стабильными мономерными соединениями, не имеющими патогенных характеристик; с течением времени под влиянием ряда провоцирующих факторов они утрачивают равновесие и начинают сворачиваться, приобретая радикально иную конформацию белка – β-складчатую структуру

[1, 4]. Трансформация в такую пространственную форму сопряжена с приобретением амилоидом ряда патогенных и цитотоксических свойств [1, 4].

Вероятность трансформации белка в амилоид определяется его амилоидогенным потенциалом, который сопряжен со следующими факторами:

- концентрацией белка (некоторые виды протеинов способны образовывать амилоид только при поддержании постоянно высоких концентраций; подобным образом формируется сывороточный амилоид А (SAA) при хронических воспалительных процессах, β2-микроглобулин дикого типа при терминальной почечной недостаточности);
- мутации, обуславливающие замену хотя бы одной аминокислоты в структуре белка, могут значительно дестабилизировать его, инициировать агрегацию фибрилл и отложение амилоида (данный механизм характерен для транстиретина, лизоцима, аполипопротеина AI, β2-микроглобулина);
- протеолизом внеклеточных амилоидогенных предшественников;
- внутренней нестабильностью, которую определяют степень гидрофобности, электрический заряд и вторичная структура белка (в подобных условиях формируется старческий амилоидоз) [4].

Процесс амилоидогенеза условно подразделяют на несколько фаз; первая из них – латентная. В этой стадии начинается образование амилоидных фибрилл, которое, однако, не сопровождается их агрегацией. Только при условии достижения некой переломной точки, так называемого «критического ядра», инициируется следующая стадия амилоидогенеза – фаза нуклеации [1, 4]. На этом этапе неправильно свернутые белки связываются друг с другом со смещением равновесия, что позволяет им присоединять дополнительные молекулы. Таким образом формируются олигомеры, растущие за счет добавления новых идентичных компонентов к концам своих фибрилл (*рис. 2*) [1, 4]. Скорость нуклеации возрастает с течением времени: любой амилоидогенный предшественник, находясь в состоянии, близком к необходимой конформации, быстро включается в состав растущих фибрилл [4]. Дробление (фрагментация) уже сформировавшихся амилоидных фибрилл является своеобразным триггером, ускоряющим амилоидогенез посредством ускорения вторичной нуклеации амилоида. Вышеописанный процесс представляет собой суть фазы элонгации, с которой тесно связана последующая диссеминация амилоида (*рис. 2*).

Распространение амилоида в организме объясняют химическими свойствами амилоидогенных предшественников и способностью агрегатов к диссеминации. Установлено, что при локальных формах амилоидоза формирование амилоидных депо происходит в непосредственной близости от места сборки фибрилл. Так, кальцитонин из парафолликулярных опухолевых тиреоидных клеток накапливается в щитовидной железе, амилин, образовавшийся в бета-клетках поджелудочной железы у больных сахарным диабетом 2-го типа, депонируется в островковых клетках железы, а Аβ-амилоид при болезни Альцгеймера откладывается в головном мозге [4]. При системном амилоидозе наблюдается иная картина: белок-предшественник попадает в системный кровоток, откуда он может попасть практически в любые ткани и органы. Несмотря на такой универсальный доступ, отмечают сродство ряда амилоидогенных белков в определенным органам: например, цепи фибриногена Aα депонируются преимущественно в почках, β2-микроглобулин дикого типа – в суставах, транстиретин Met30 – в периферических нервных волокнах [4]. Причины такой тканевой избирательности еще окончательно не изучены, но высказываются предположения, что локализацию амилоидных депо определяют несколько факторов, в том числе – местная тканевая pH, локальная концентрация белка, особенности взаимодействия с гликозаминогликанами, коллагеном, клеточными рецепторами, а также наличие внутритканевых протеолитических ферментов [1, 4].

На первый взгляд, амилоидогенез является достаточно безобидным процессом, однако в последние годы убедительно доказано, что формирование и депонирование амилоида сопряжено с повреждением тканей, нарушением функции органов. Точные патофизиологические механизмы нарушения функционирования органов и систем еще продолжают изучаться, но уже установлено, что цитотоксичными свойствами обладают префибриллярные олигомеры, а не собственно скопления амилоидных фибрилл [1, 3, 4]. Крупные депо амилоида негативно влияют на состояние органов, но не за счет цитотоксичности, а вследствие механического воздействия на ткани, изменения их архитектоники и нарушения функции [4, 5].

Следует отметить, что не весь амилоид является патологическим. Относительно недавно описан так называемый «функциональный» амилоид (*рис. 3*); считается, что организм использует подобные β-складчатые структуры для различных целей, в том числе для хранения полипетидных гормонов, связывания меланина с фибриллярным носителем, имеющим β-конфигурацию [1], формирования воспоминаний [6].

Амилоидоз легких цепей

Среди множества системных форм амилоидоза мы хотим остановиться на амилоидозе легких цепей иммуноглобулина (AL) и А-протеина (AA), т.к. при этих двух типах заболевания возможно поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Амилоидоз, связанный с накоплением транстиретина, β_2-микроглобулина, В-протеина, островкового амилоидного полипептида, редко протекает с отложением амилоида в органах пищеварительной системы [4].

Распространенность AL-амилоидоза точно не известна. Согласно имеющимся статистическим данным, заболеваемость этой формой амилоидоза в западных странах составляет 1 случай на 100000 человеко-лет, при этом системный амилоидоз встречается чаще, чем локальный [7]. Доказано, что расовые и этнические особенности не влияют на распространенность, тяжесть заболевания и эффективность лечения AL-амилоидоза [8].

Патогенез AL-амилоидоза

В основе формирования AL-амилоидоза лежит мутация клона плазматических клеток, отвечающих за продукцию моноклональных легких цепей иммуноглобулина, которые подвергаются агрегации, а затем образуют локальные или системные отложения амилоида [1, 4]. При системном AL-амилоидозе клон плазматических клеток локализуется в костном мозге, сам инфильтрат имеет небольшой размер (*рис. 4*), а степень пролиферации плазматических клеток, как правило, низкая или настолько минимальная, что может не определяться лабораторными или инструментальными методами [4].

Накопление амилоидогенных легких цепей иммуноглобулина ассоциировано с повреждением органов-мишеней, тогда как непосредственная опухолевая нагрузка клона плазматических клеток нечасто сопровождается неопластическим ростом: множественная миелома у больных AL-амилоидозом, у которых на момент диагностики не выявлена опухолевая трансформация кроветворной системы, развивается только у одного из пяти пациентов [10]. Установлено, что в состав амилоидогенного клона входят зрелые плазматические клетки костного мозга, зрелые В-лимфоциты, плазматические клетки периферической крови [4, 11]. Клональные элементы плазматических клеток могут обнаруживаться в селезенке, где также служат источником амилоидогенных легких цепей [4, 11].

Есть данные, подтверждающие способность периферических клональных элементов трансформироваться в плазматические клетки, очень похожие на своих предшественников в костном мозге [10]. Немаловажной особенностью клеток клона является способность проникновения и внедрения в стволовые клетки больных AL-амилоидозом, что создает условия для развития рецидивов даже после проведения высокодозовой химиотерапии, трансплантации органов [1, 4, 11].

Характерными особенностями амилоидогенного клона являются небольшой размер самого клона, незначительное количество хромосомных аберраций по сравнению со множественной миеломой (*рис. 5*). Оба заболевания происходят из плазматических клеток и, несмотря на то что развиваются независимо друг от друга, эти две патологии могут сосуществовать [12]. В таком случае клинические проявления одного заболевания «доминируют» над другим; выделяют миелоподобный вариант с развитием анемии, поражением костей, почечной недостаточности и амилоидоподобный вариант с преобладанием слабости, белка в моче, поражения сердца, обнаружением признаков множественной миеломы в костном мозге [12, 13].

Пункция костного мозга с подсчетом плазматических клеток позволяет разграничить AL-амилоидоз и множественную миелому.

Клинические проявления: много, мало или ничего?

В отличие от локального AL-амилоидоза, при котором амилоидные фибриллы накапливаются в непосредственной близости от исходного клона амилоидогенных плазматических клеток, при системной форме заболевания амилоид откладывается экстрамедуллярно, в органах-мишенях, преимущественно в сердце, почках, ЖКТ и печени, периферической нервной системе [4, 14], определяя многогранность клинических проявлений. Однако в отличие от других системных амилоидозов, амилоидные депо при AL-амилоидозе никогда не формируются в центральной нервной системе [1, 4, 14].

Клинические проявления AL-амилоидоза разнообразны и многочисленны, однако, несмотря на это заподозрить это заболевание достаточно сложно. Обилие неспецифических симптомов, таких как усталость, одышка при физической нагрузке, периферические отеки, парестезии, снижение массы тела, дисгевзия, ксеростомия [15, 16], не облегчает диагностику. Частое вовлечение в патологический процесс сердца и почек с развитием явлений сердечной или почечной недостаточности [4, 14, 15, 16] зачастую расценивают как основное заболевание, завершая на этом диагностический поиск и, спустя какое-то время, констатируя неэффективность стандартной терапии этих нозологий.

Порой детальный анализ «незначительных» особенностей, таких как сохранность фракции выброса левого желудочка, низкий вольтаж зубцов на электрокардиограмме (ЭКГ), протеинурия преимущественно за счет альбуминов, позволяет отметить наличие других признаков системного поражения (табл. 1) и сформировать клиническое подозрение об амилоидозе.

Дополняют картину признаки поражения периферической невропатии (симметричная болевая полинейропатия, онемение конечностей, нарушение равновесия), автономной невропатии (ортостатическая гипотензия, чувство раннего насыщения, эректильная дисфункция, задержка мочеиспускания), мышц (слабость, миалгия, псевдогипертрофия, атрофия), суставов (полиартропатия), селезенки (гипоспленизм), легких (диспноэ, кашель, диффузные инфильтраты), кожи (алопеция, пурпура) (*рис. 6*) [15, 16]. Описаны ортопедические проявления системного AL-амилоидоза, такие как синдром карпального канала, спонтанный разрыв сухожилия дистального отдела двуглавой мышцы плеча, стеноз поясничного отдела позвоночника [17].

Иногда толчком к дальнейшему диагностическому поиску могут стать так называемые «ранние красные флаги» амилоидоза (*табл. 1*).

Таблица 1.
Основные системные проявления AL-амилоидоза (по M. Nuvolone et al., 2015 [4])

Орган-мишень	Частота встречаемости	Типичные клинические проявления	Ранние «красные флаги»
Сердце	70%	Сердечная недостаточность (СН) Аритмия Рестриктивное утолщение сердечной стенки Снижение вольтажа ЭКГ Позднее накопление гальдония при МРТ	NTproBNP >332 нг/л (чувствительность 100%) BNP >73 нг/л (чувствительность 89%) Тропонин Т >0,035 нг/мл
Почки	70%	Нефротический синдром Почечная недостаточность	Протеинурия >0,5 г/сут (преимущественно альбумин)
Печень	22%	Гепатомегалия без особых дефектов при визуализации	Повышение ЩФ, ГГТП при отсутствии других причин
Периферическая/ автономная нервная система	14%	Симметричная восходящая периферическая нейропатия Постуральная гипотензия Дисфункция желчного пузыря, толстого кишечника	Нейропатическая боль, снижение температурной чувствительности Появление гипотензии или разрешение гипертензии
Мягкие ткани, ортопедические проявления	13%	Пурпура (периорбитальная) Макроглоссия «Перемежающаяся хромота» нижней челюсти Мышечная псевдогипертрофия Суставные отложения	Синдром карпального канала
Общие симптомы	74%	Мальнутриция	Необъяснимая усталость Снижение массы тела

Примечание.
NTproBNP – N-концевой пропептид мозгового натрийуретического гормона, BNP – мозговой натрийуретический гормон, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТП – гамма-глутамил транспептидаза, МРТ – магниторезонансная томография

Патогномоничными проявлениями системного AL-амилоидоза считают макроглоссию (увеличение языка в размерах), периорбитальную пурпуру и симптом плеч солдата (второе название – симптом наплечников), однако эти признаки появляются уже на поздних стадиях заболевания у небольшого количества (15–20%) больных [4, 14, 15, 16]. Макроглоссию, симптом плеч солдата и синдром карпального канала объясняют отложением амилоида в этих анатомических образованиях; тогда как периорбитальную пурпуру, известную также как симптом «глаз енота», связывают с подкожными геморрагиями, возникающими вследствие дефицита X фактора [4, 14].

Гастроинтестинальные проявления AL-амилоидоза

Особенностям поражения сердца, почек, мягких тканей при AL-амилоидозе посвящено множество статей и обзоров, в то время как нюансы формирования и клинического поражения ЖКТ рассматриваются значительно реже. Ниже мы постараемся обобщить литературные данные, описывающие характерные черты отложения амилоида в органах пищеварения.

Как правило, AL-амилоидоз ЖКТ чаще диагностируют у мужчин пожилого возраста [18]. По данным разных авторов, вероятность поражения органов пищеварения при амилоидозе варьирует от 3,3% до 22% [18, 19], при этом в первую очередь амилоидные депо формируются в двенадцатиперстной кишке (ДПК), желудке, толстом кишечнике [19], тогда как агрегаты амилоида в прямой кишке и пищеводе обнаруживают значительно реже [18].

Поражение ЖКТ, как правило, происходит при AA- и AL-амилоидозе. AL амилоид откладывается в мышечном слое слизистой оболочки, собственной мышечной оболочке, предрасполагая к образованию дивертикулов, полипов, протрузий и создавая условия для развития непроходимости кишечника [18]. Этот вид амилоида также обнаруживают в печени [18]. Депо AA амилоида выявляют преимущественно в слизистой оболочке, где его присутствие приводит к усилению контактной кровоточивости, эрозированию пораженной области, возникновению диареи и мальабсорбции [18]. AL и AA амилоид обнаруживают в нервномышечном слоях, внутренних миоэнтерических и субмукозных нервных сплетениях, наружном мышечном слое, где их наличие обуславливает изменение перистальтической активности, нарушение моторной функции кишечника, ускорение или замедление прохождения химуса по пищеварительному тракту [18]. По данным некоторых исследователей, нарушение моторики кишечника при амилоидозе представляет собой последовательный процесс: первоначально накопление амилоида начинается в сосудистой сети, затем в патологический процесс вовлекаются мышечные слои, а утрата интерстициальных клеток Кахаля влияет на мышечно-кишечное сплетение, провоцируя значимые нарушения моторики кишечника [20].

В перечне клинических проявлений гастроинтестинального AL-амилоидоза отдельное место занимают неспецифические проявления (усталость, головокружение, анорексия, снижение массы тела) [9], иногда именно они вынуждают пациента согласиться на проведение углубленного лабораторного исследования. Распространенное отложение амилоида в ЖКТ сопровождается поражением печени, развитием желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и псевдоопухолей (*рис. 7*), мальабсорбции, нарушением моторики ЖКТ, формированием протеин-теряющей гастропатии [18, 21, 22].

ЖКК возникает у 57% больных AL-амилоидозом, источником кровотечения может стать практически любое гастроинтестинальное депо амилоида (амилоидные язвы, эрозии, полипы, гематомы), описывают также множественные подслизистые

кровотечения с локализацией в толстом кишечнике, желудке [23]. Известны случаи ишемии кишечника [18], острого спонтанного массивного ЖКК из верхних [22, 24, 25, 26] и нижних отделов ЖКТ [27], а также рецидивирующего желудочного кровотечения [28]. В ряде случаев массивное кровотечение сочетается с клиникой псевдообструкции кишечника за счет наличия амилоидных полипов, дивертикулов [21]. Амилоидные депо в кишечнике иногда настолько визуально похожи на злокачественные новообразования [29, 30], что часто принимается решение о выполнении лапароскопической биопсии или проведении открытого оперативного вмешательства. Описана манифестация AL-амилоидоза выраженной постпрандиальной эпигастральной болью [31, 32], образованием гематомы в гепатодуоденальной связке [32].

Причин возникновения мальабсорбции при амилоидозе множество: инфильтрация слизистой оболочки кишечника, паренхимы поджелудочной железы приводят в конечном итоге к вторичной внешнесекреторной панкреатической недостаточности, диарее, стеаторее, снижению массы тела, избыточному бактериальному росту, анорексии [10, 23, 33, 34, 35]. Клинические проявления мальабсорбции зачастую сочетаются с явлениями протеинтеряющей гастропатии, в основе которой лежит потеря белка через слизистую ЖКТ. В этом случае в клинической картине помимо диареи будут доминировать гипопротеинемические отеки, асцит [10, 19, 23]. Амилоидное поражение толстого кишечника может имитировать воспалительные заболевания кишечника [34, 35].

Отложение амилоида в различных слоях пищеварительного тракта сопровождается вторичным нарушением моторной функции, начиная с минимально выраженной тошноты, рвоты, дисфагии, вздутия живота, снижения аппетита, и вплоть до развития гастропареза, запора, формирования признаков хронической кишечной псевдообструкции [15, 16, 29, 30].

В большинстве случаев амилоидоз печени характеризуется минимальными клиническими проявлениями – тяжестью и чувством давления в правом подреберье. Типичными проявлениями амилоидогенного поражения печени являются гепатомегалия, умеренное повышение ЩФ, билирубина при отсутствии иных причин их роста, иногда – гепатоспленомегалия, асцит [9, 15, 16, 18].

Диагностическая дилемма

Отсутствие строго специфических симптомов и многообразие нехарактерных клинических признаков амилоидоза вкупе с редкостью этой патологии затрудняют диагностический поиск. Типичные проявления системного амилоидоза, такие как СН с сохраненной фракцией выброса, протеинурия нефротического генеза, органомегалия (гепатомегалия, макроглоссия, увеличение слюнных желез) свидетельствуют о прогрессировании заболевания и массивном поражении организма. На таких стадиях развития заболевания пациенты, как правило, уже успели пройти длительное, обширное и всестороннее обследование. Красной нитью сквозь имеющиеся данные лабораторных обследований проходят признаки анемии хронического заболевания, повышения ЩФ, иногда – ГГТП и острофазовых показателей. Результаты электро- и эхокардиографии, имеющиеся у больных на руках, подтверждают явления СН, инструментальные обследования почек – признаки нефротического синдрома с хронической почечной недостаточностью разной степени тяжести, консультативные заключения свидетельствуют о наличии периферической полинейропатии, хронических воспалительных заболеваниях суставов (ревматоидный артрит) и кишечника.

Неоднократно проведенные компьютерная или МРТ констатируют разнообразное поражение ЖКТ:

- гепатомегалию или гепатоспленомегалию без нарушения структуры органов;
- диффузное или узловое утолщение стенки пораженного сегмента кишечника;
- дилатацию кишечника в зависимости от степени снижения моторной функции;
- наличие жидкости в расширенных петлях кишечника;
- сужение просвета кишечника вследствие амилоидной инфильтрации или ишемии;
- снижение тонуса кишечника из-за скопления кальцификатов или изъязвлений слизистой оболочки;
- наличие полипов или образований, имитирующих рак;
- утрату гаустрации, утолщение брыжейки, аденопатию [18, 20].

Данные визуализирующих исследований, подчеркивающие разнообразие и многогранность поражения органов, может натолкнуть на мысль о системности патологического процесса и необходимости проведения биопсии. Однако даже забор биоптатов из ДПК, желудка, толстого кишечника не всегда сопровождается высказыванием клинического подозрения в пользу амилоидоза, что, в свою очередь, снижает вероятность использования патогистологом стандартного комплекса для обнаружения амилоида (окрашивание конго красным с последующей микроскопической визуализацией в поляризованном свете [4, 15, 16, 33]). Подозрение на амилоидоз печени может быть высказано на основании тщательного анализа всех клинических данных, обнаружения моноклональной гаммапатии неясного генеза (М-протеина в сыворотке крови и моче), повышения ЩФ, ГГТП при отсутствии других причин увеличения их концентрации (*рис. 8*) [33, 36]. Наличие обоснованного подозрения на амилоидоз может стать основанием проведения биопсии скопления жировой ткани, костного мозга и других органов, в том числе ДПК, желудка, толстого кишечника, прямой кишки, пищевода, печени [18, 20, 36].

Клиническое подозрение в сочетании с обнаружением моноклонального компонента являются основанием для выполнения более дорогостоящих микроскопических исследований: «золотого стандарта» – масс-спектрометрии (предполагающей лазерную микродиссекцию конго красный-положительных участков биоптатов, полученных из парафиноподобных блоков), иммунно-электронной микроскопии с окраской золотом, иммунофлюоресценции и иммуногистохимии [15, 16, 36].

В литературе представлено несколько алгоритмов действий при подозрении на системный AL-амилоидоз, в каждом из них подчеркивается необходимость выполнения биопсии пораженного органа, костного мозга, как одного из самых чувствительных методов [4, 33, 36].

Сложность технического выполнения, дороговизна используемых методик, частое несогласие пациентов на проведение биопсии внутренних органов стало поводом для поиска новых достоверных неинвазивных или малоинвазивных способов диагностики амилоидоза. Эксперты клиники Мэйо в обновленных рекомендациях по диагностике и лечению AL-амилоидоза подчеркивают, что в качестве первоначального метода исследования следует использовать малоинвазивную биопсию подкожно-жировой клетчатки [15, 16]. Данная рекомендация сделана на основании высокой информативности панч-биопсии кожи, в ходе которой получают столбик ткани эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки: чувствительность этой методики в диагностике AL-амилоидоза составляет 64% (95% ДИ 35–87%), специфичность – 100% (95% ДИ 81–100%); при проведении глубокой биопсии с погружением скальпеля на глубину более 10 мм, чувствительность методики возрастает до 100% (95% ДИ 54–100%) [38]. К преимуществу данной процедуры относится также низкая частота развития кровотечений, что позволяет использовать данный метод у пациентов с геморрагическим синдромом и нарушением свертывания крови [37, 38].

Обсуждается также возможность использования неинвазивных, визуализирующих методов исследования в диагностике AL-амилоидоза: установлено, что проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), компьютерной томографии (КТ) с 18F-флорбетабеном позволяет диагностировать амилоидоз сердца, желудка, языка с 100% точностью, почек – с 50% точностью [39]. Исследователи полагают, что ПЭТ/ КТ с 18F-флорбетабеном позволит в будущем заменить гистологическое исследование в диагностике амилоидоза, однако этот метод нельзя использовать обнаружения отложений амилоида в пищеводе, печени и толстом кишечнике, т.к. диагностическая точность этой методики не отличается от нуля [39]. Небиопсийный диагноз системного амилоидоза уже стал реальностью для другой формы заболевания – транстиретин-амилоидной кардиомиопатии, которую успешно диагностируют при помощи кардиосцинтиграфии с 99m-технецием [40].

Лечение

На протяжении последних пяти лет опубликовано несколько практических руководств по диагностике и лечению AL-амилоидоза [15, 16, 41, 42]. Среди ряда международных сообществ, подготовивших согласительные документы, следует особо отметить рекомендации экспертов клиники Мэйо, которые сначала разработали две прогностические модели (Mayo model, 2004 и 2012 гг.) для определения стадии и прогноза заболевания на основании определения кардиальных маркеров (тропонин, NT-proBNP, dFLC – разницы между количеством вовлеченных и невовлеченных легких цепей иммуноглобулинов), а затем в 2021 г. представили обновленные консенсусные положения по стратификации риска и проведению риск-адаптированной терапии AL-амилоидоза [15, 16]. Согласно этому документу, специалисты выделяют три «столпа» в улучшении выживаемости больных системным AL-амилоидозом (*рис. 9*) [15].

К первому столпу эксперты отнесли раннюю диагностику за счет своевременного выполнения биопсии пораженных органов: по данным E. Muchtar et al., на формулирование обоснованного клинического подозрения и последующее гистологическое подтверждение диагноза AL-амилоидоза необходимо, в среднем, 3–6 месяцев [15]. Одним из возможных объяснений такого ускорения диагностики является рутинное проведение биопсии почек у пациентов с протеинурией. К сожалению, полный цикл диагностики AL-амилоидоза за 6 мес. от момента появления симптомов в нашей стране можно скорее отнести к редким исключениям, чем обычной практике в силу разных причин, о которых мы уже упоминали выше.

В качестве второго столпа эксперты клиники Мэйо назвали подавление пролиферации клона плазматических клеток, что позволяет уменьшить продукцию цитотоксических легких цепей иммуноглобулинов и поражение органов-мишеней [15]. В согласительном документе подчеркивается необходимость незамедлительного назначения специфической терапии всем пациентам с AL-амилоидозом. На протяжении многих лет лечение AL-амилоидоза было исключительно химиотерапевтическим, в настоящее время кроме назначения высокодозовой химиотерапии ряду пациентов предлагается проведение аутологической трансплантации стволовых клеток (АТСК) [15, 16]. В зависимости от возможности выполнения АТСК предполагается использование двух схем лечения, основанных на применении даратумумаба, циклофосфамида, бортезомиба, дексаметазона с/ без дополнительного приема мелфлана. Целью лечения является достижение полного гематологического ответа, который определяется как отрицательные результаты иммунофиксации мочи и сыворотки крови, или хорошего гематологического ответа, позиционируемого как зна-

чение dFLC менее 40 мг/л. Помимо контроля за гематологическими показателями, учитывается ответ основных органов-мишеней: сердца, почек и печени; последний определяется как 50% снижение уровня ЩФ или уменьшение размера печени по данным визуализирующих исследований, минимум, на 2 см [15, 16]. В рассматриваемом специализированном руководстве приводятся современные схемы лечения рефрактерных форм AL-амилоидоза, а также рецидивов заболевания [15, 16], основой которых является даратумумаб [15, 16, 43, 44], препарат, разработанный для лечения множественной миеломы и являющимся моноклональным антителом против плазматических клеток [43]. Помимо моноклональных антител для уменьшения синтеза легких цепей назначают ингибиторы протеасом (ботрезомиб, иксазомиб и др.), для торможения синтеза амилоидных фибрилл используют доксициклин, разрабатываются новые препараты для удаления депо легких цепей из органов-мишеней (*рис. 10*). В тоже время при общем тяжелом состоянии, старческом возрасте (более 70 лет), наличии выраженных клинических признаков поражения сердца, ортостатической гипотензии, диареи, ЖКК в анамнезе, проведение высокодозной химиотерапии не рекомендуется [45].

Симптоматическая терапия названа третьим столпом лечения AL-амилоидоза, ее назначают исходя из доминирующего поражения органов-мишеней одновременно с предоставлением психосоциальной помощи как самому пациенту, так и членам его семьи [15, 16]. При преобладании гастроинтестинальных проявлений заболевания дополнительно назначаются симптоматические средства, направленные на купирование ведущего симптома (ингибиторы протонной помпы, антибиотики, противогрибковые препараты); при явлениях холестаза могут используются гепатопротекторы с антихолестатическим действием [44]. Выраженный геморрагический синдром является показанием для назначения транексамовой кислоты и других кровеостанавливающих средств [47].

Целесообразность выполнения трансплантации сердца, почек рассматривается у пациентов с хорошим или полным гематологическим ответом на фоне выраженной СН и почечной недостаточности. В тоже время трансплантация печени при системном AL-амилоидозе не проводится [15, 16].

Прогноз

AL-амилоидоз характеризуется беспрерывно прогрессирующим течением, при этом прогноз заболевания зависит от стадии заболевания, степени вовлечения органов-мишеней, наличия сопутствующей патологии [11, 36].

В настоящее время прогнозирование течения AL-амилоидоза проводят при помощи одной из четырех специально разработанных систем – моделей Мэйо (2004 и 2012 гг.), Европейской модели (2015), модели Бостонского университета (2019) (*рис. 8*) [11, 36]. В отличие от трех первоначально разработанных моделей, Бостонская шкала основана на определении всего двух показателей: тропонина Т и мозгового натрийуретического пептида (*табл. 2*) [48].

По данным экспертов клиники Мэйо, 5-летняя выживаемость у больных AL-амилоидозом составляет 7%, 10-летняя – всего 1%; при этом самую низкую продолжительность жизни следует ожидать при тяжелой СН и ортостатической артериальной гипотонии [15, 16]. Неблагоприятный прогноз при AL-амилоидозе можно ожидать при повышении уровня тропонина выше 0,07, повторных эпизодах синкопе, утолщении межжелудочковой перегородки более 15 мм, низком систолическом артериальном давлении (менее 90 мм рт. ст.), неконтролируемом течении хронической СН [11].

Таблица 2.
Модель Бостонского университета для оценки прогноза у больных AL-амилоидозом (по B. Lilleness et al., 2019 [48])

Критерии	Баллы	Суммарное значение	Стадия	Прогнозируемая длительность жизни, медиана
Тропонин Т (≥0,1 нг/мл)	1 балл	0	I	Не определена
	1 балл	1	II	9,4 лет
BNP ≥81 пг/мл	1 балл	2	IIIa	4,3 года
BNP ≥700 пг/мл	1 дополнительный балл, если общая сумма равна 2	3	IIIb	1 год

Заключение

Перемены, произошедшие в понимании основ формирования амилоида, проложили путь для появления иных изменений – трансформации представлений об основах патогенеза AL-амилоидоза, совершенствовании диагностики и лечения. Знание особенностей системных и гастроэнтерологических проявлений амилоидоза необходимо для своевременного выявления таких больных и назначения высокодозовой химиотерапии, аутологической трансплантации стволовых клеток. Активное использование ингибиторов протеасом, моноклональных антител против плазматических клеток и отложения легких цепей амилоида вносит перемены в показатели выживаемости, увеличивая длительность жизни больных AL-амилоидозом.

К статье

Современные представления о первичном системном AL-амилоидозе: взгляд гастроэнтеролога (стр. 83–93)

To article

Modern concepts of primary systemic AL-amyloidosis: the viewpoint of a gastroenterologist (p. 83–93)

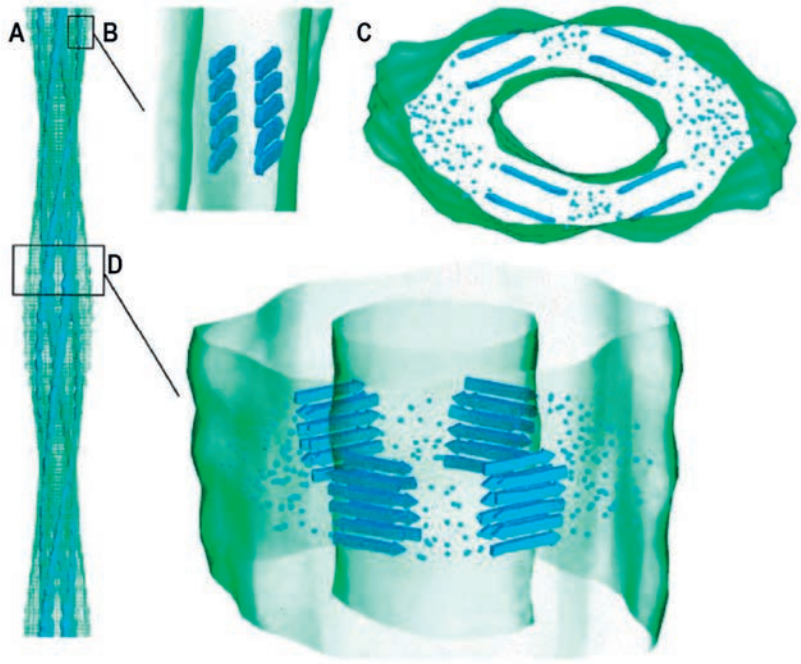


Рисунок 1.
Особенности строения амилоидных фибрилл
(по A. Ghahghaei et al., 2009 [3]). A – по всей длине амилоидной фибрилл проходят протофиламенты, имеющие правильные спиральные изгибы; B – расстояние между листами протофиламентов; C – поперечное сечение амилоидной фибриллы; D – расстояние между нитями протофиламентов.

Figure 1.
Structural features of amyloid fibrils (according to A. Ghahghaei et al., 2009 [3]). A – protofilaments with regular spiral bends run along the entire length of the amyloid fibrils; B – the distance between the sheets of protofilaments; C – cross section of the amyloid fibril; D – the distance between the filaments of protofilaments.

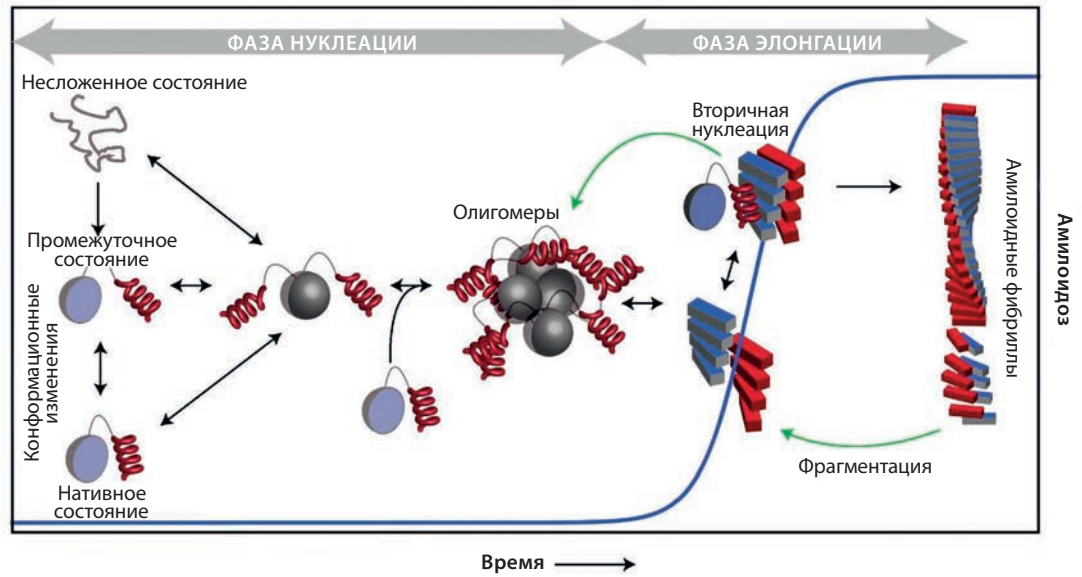


Рисунок 2.

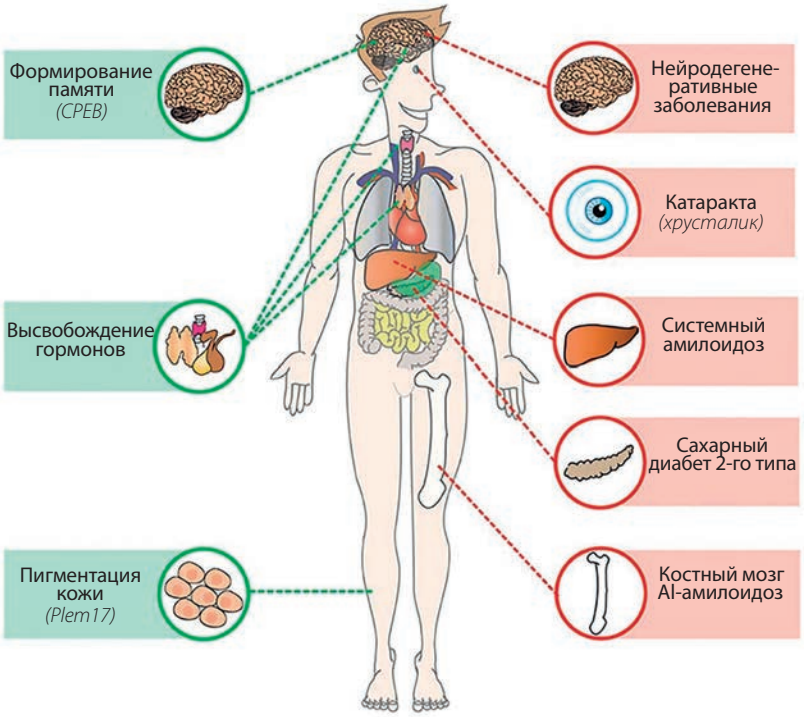
Figure 2.

Основные фазы амилоидогенеза (по T. Karamanos et al., 2015 [5]). Образование амилоида начинается с предшественника-мономера, который может иметь несложенную, частично сложенную или полностью сложенную структуру. Нарушение равновесия между этими состояниями приводит к формированию субстанций с высоким амилоидогенным потенциалом, способными связываться между собой (фаза нуклеации). Формирование критического ядра стимулирует быстрое образование амилоидных фибрилл (фаза элонгации). Вторичная нуклеация ранее сформировавшихся фибрилл/агрегатов и фрагментация фибрилл определяют скорость образования амилоида. Первичный путь образования амилоида представлен черными стрелками, вторичный – зелеными.

The main phases of amyloidogenesis (according to T. Karamanos et al., 2015 [5]). Amyloid formation begins with a monomer precursor, which can be unfolded, partially folded or fully folded. The imbalance between these states leads to the formation of substances with a high amyloidogenic potential, capable of binding with each other (nucleation phase). The formation of the critical nucleus stimulates the rapid formation of amyloid fibrils (elongation phase). Secondary nucleation of previously formed fibrils/ aggregates and fibril fragmentation determine the rate of amyloid formation. The primary pathway of amyloid formation is represented by black arrows, the secondary – by green arrows.

Рисунок 3.
Локализация функционального и патологического амилоида в организме человека (по E. Stroo et al., 2017 [6]).

Figure 3.
Localization of functional and pathological amyloid in the human body (according to E. Stroo et al., 2017 [6]).



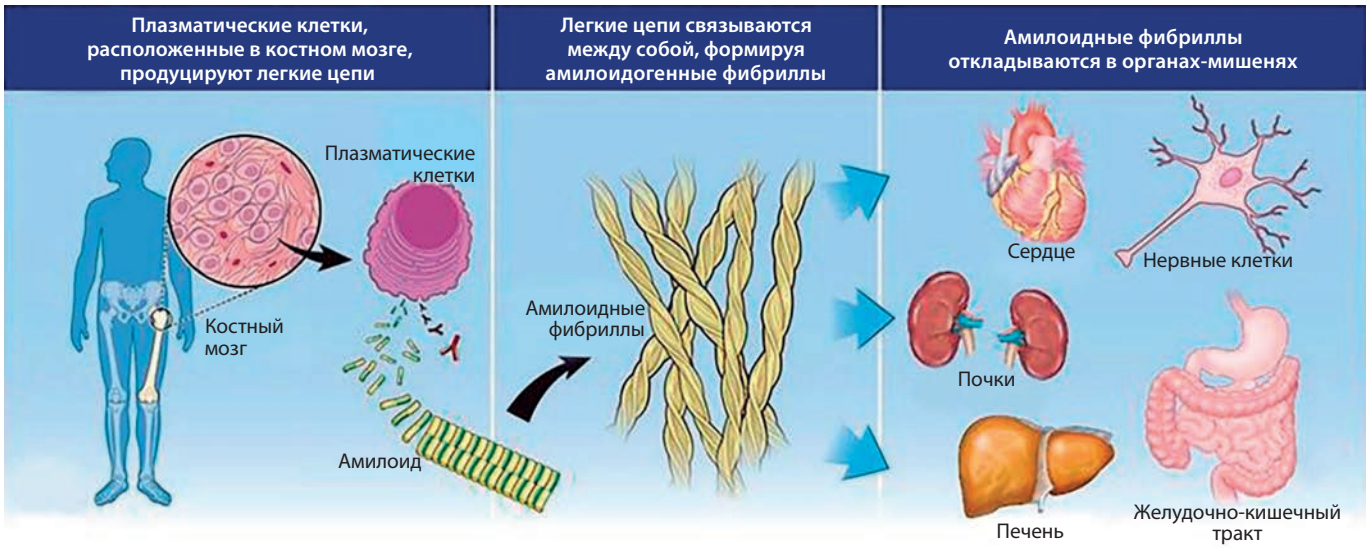


Рисунок 4.
Условная схема патогенеза AL-амилоидоза (сайт клиники Кливленда, 2018 [9]).

Figure 4.
Conditional scheme of the pathogenesis of AL-amyloidosis (according to Cleveland Clinic website, 2018 [9]).

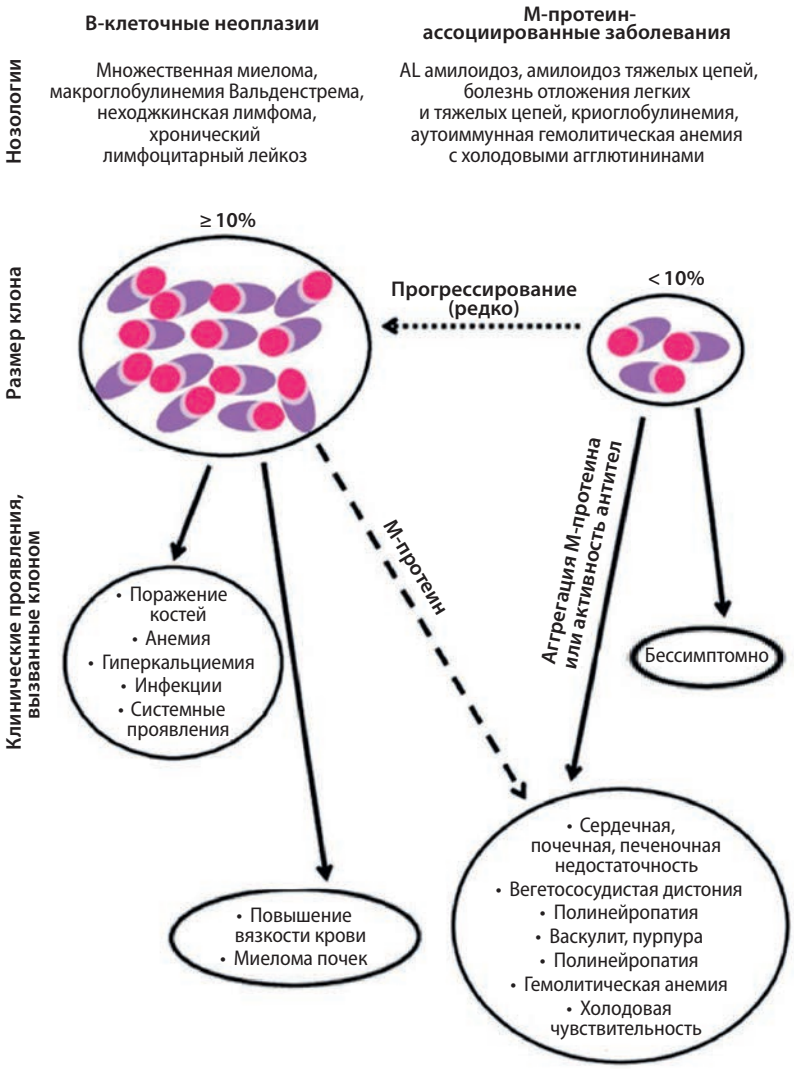


Рисунок 5.
Отличия AL-амилоидоза и множественной миеломы
(по M. Nuvolone et al., 2015 [4]).

Figure 5.
Differences between AL-amyloidosis and multiple myeloma
(according to M. Nuvolone et al., 2015 [4]).

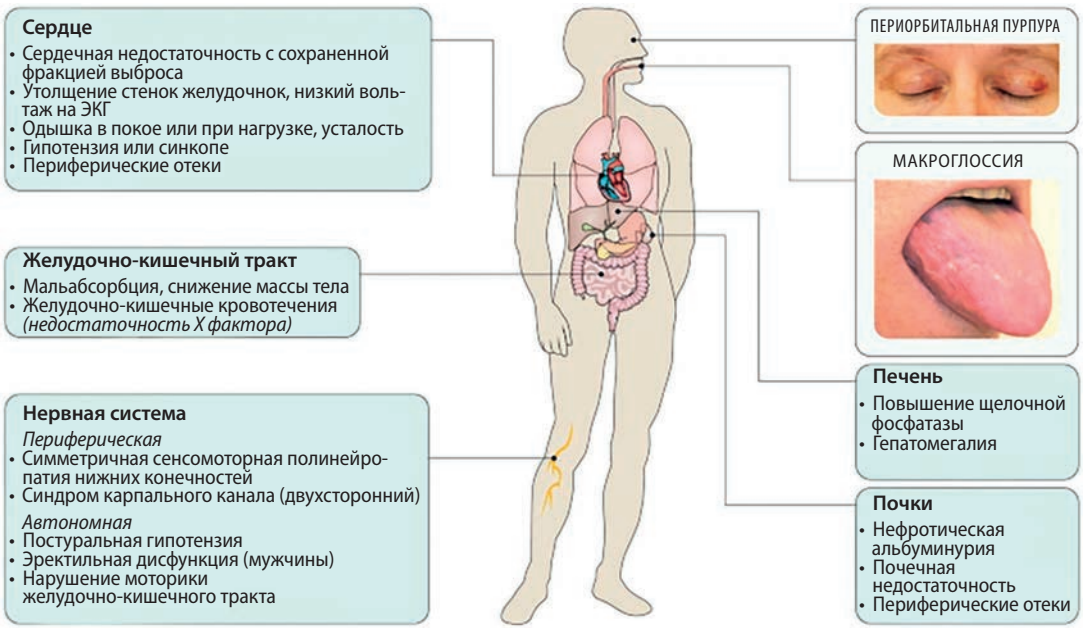
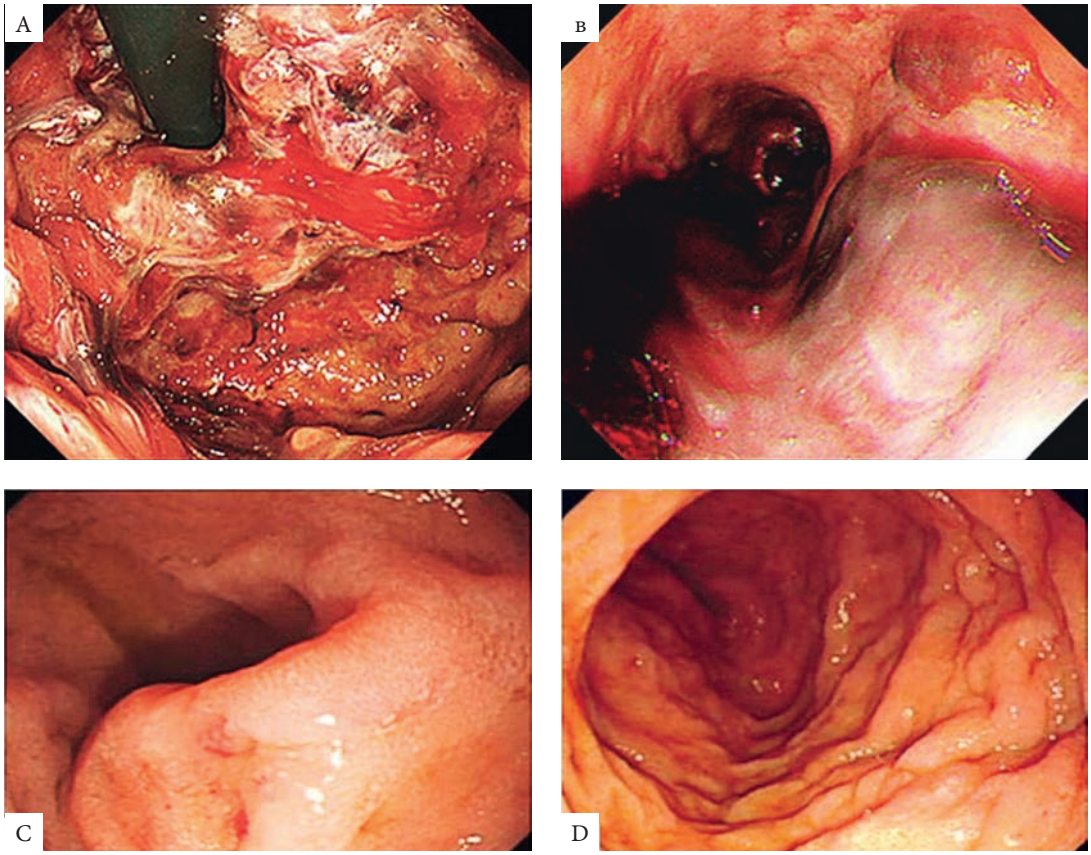


Рисунок 6.
Клинические проявления AL-амилоидоза
(по G. Merlini et al., 2018 [14]).

Figure 6.
Clinical manifestations of AL-amyloidosis (according to G. Merlini et al., 2018 [14]).

Рисунок 7.

Figure 7.

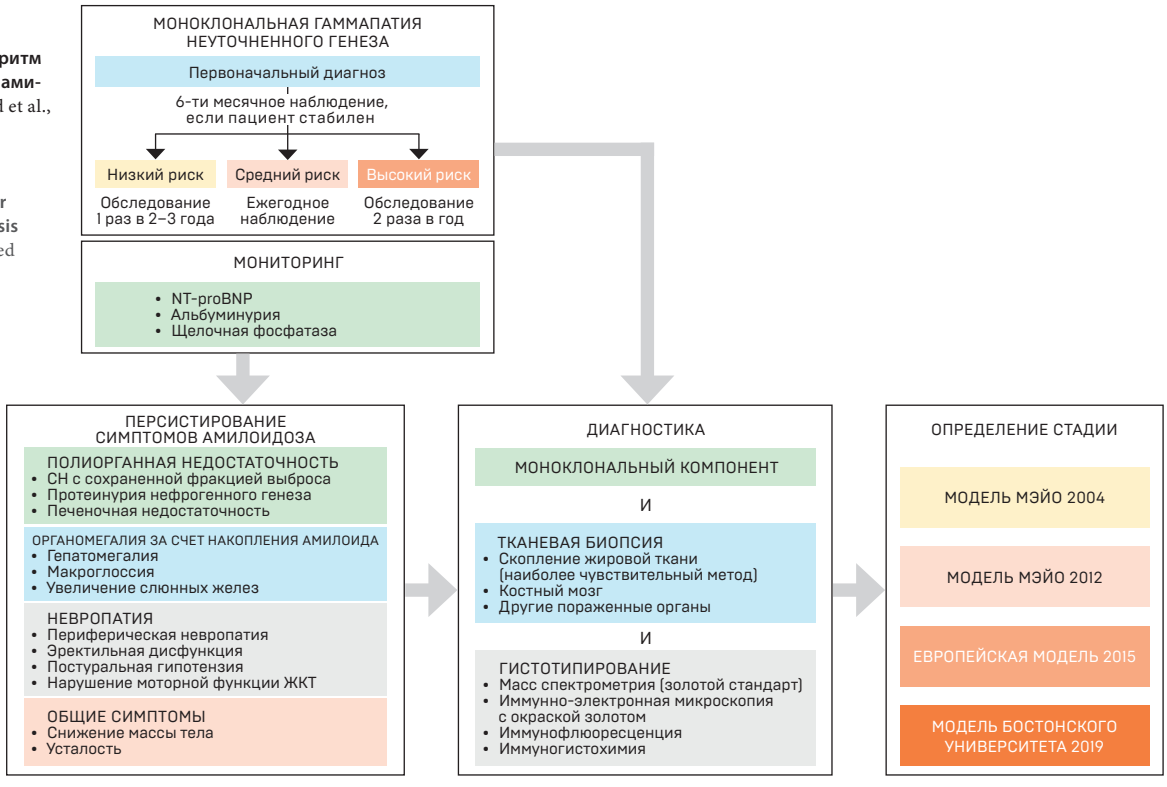


Гастроинтестинальные проявления AL-амилоидоза. A – манифестация заболевания у 65-летнего мужчины острым ЖКК: сгустки крови, активное массивное кровотечение из дна и кардиального отдела желудка, B – подслизистая гематома пищевода у того же пациента (по Y. Tanaka et al., 2020 [22]). C – субмукозные опухолевидные образования в ДПК у 87-летней пациентки с СН, сахарным диабетом. D – отечность слизистой ДПК и утолщение складок Керкринга у той же пациентки (по Y. Shiratori et al., 2019 [21]).

Gastrointestinal manifestations of AL-amyloidosis. A – manifestation of the disease in a 65-year-old man with acute gastrointestinal bleeding: blood clots, active massive bleeding from the fundus and cardiac part of the stomach, B – submucous hematoma of the esophagus in the same patient (according to Y. Tanaka et al., 2020 [22]). C – submucous tumor-like formations in the duodenum in an 87-year-old female patient with heart failure, diabetes mellitus. D – edema of the duodenal mucosa and thickening of the Kerkring folds in the same patient (according to Y. Shiratori et al., 2019 [21]).

Рисунок 8.
Диагностический алгоритм при подозрении на AL-амилоидоз (по R. Al Hamed et al., 2021 [36]).

Figure 8.
Diagnostic algorithm for suspected AL-amyloidosis (according to R. Al Hamed et al., 2021 [36]).



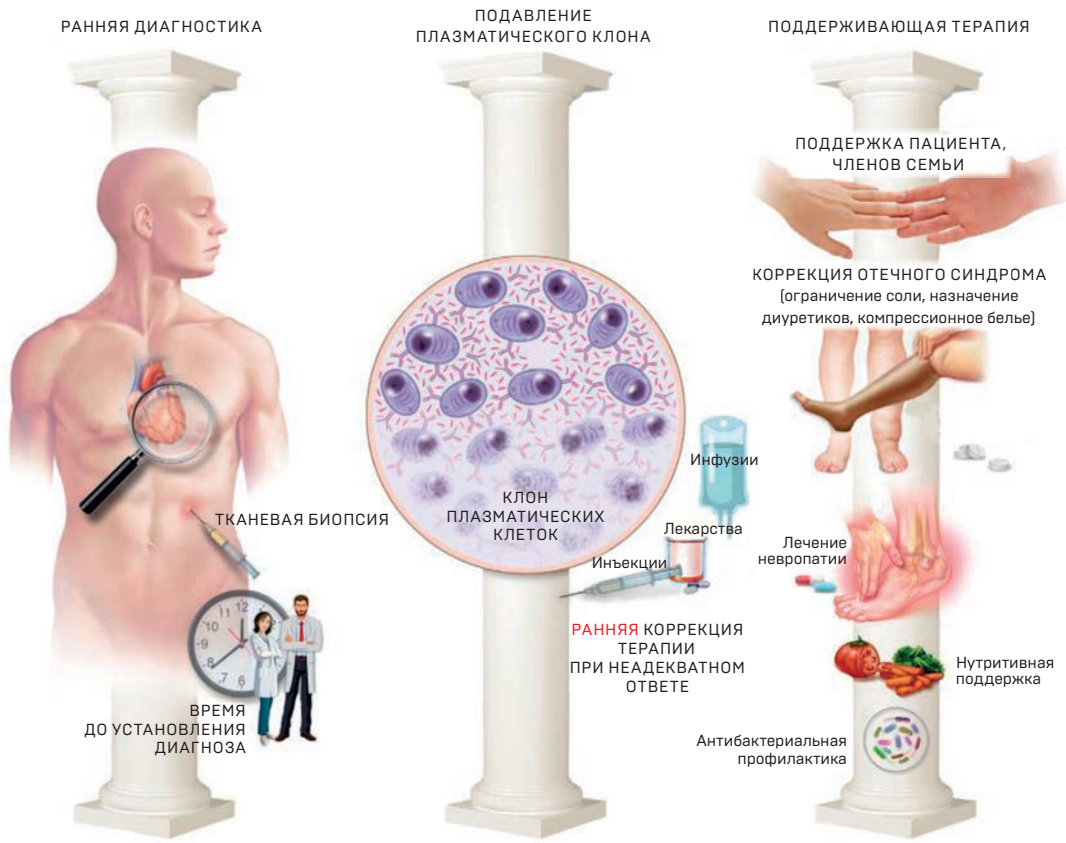


Рисунок 9.
Столпы улучшения выживаемости больных системным AL-амилоидозом (по E. Muchtar et al., 2020 [15]).

Figure 9.
Pillars of improving the survival of patients with systemic AL-amyloidosis (according to E. Muchtar et al., 2020 [15]).

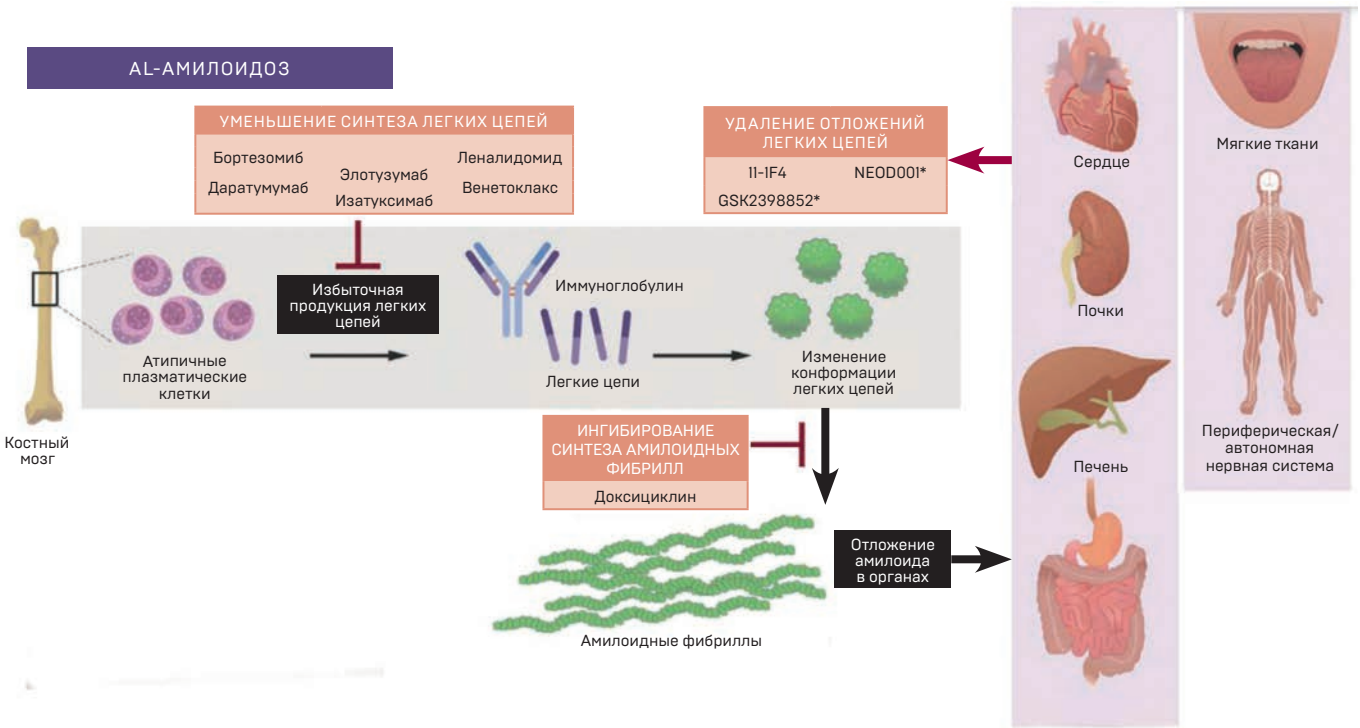


Рисунок 10.
Механизмы действия новых препаратов для лечения AL-амилоидоза (по K. Zhang et al., 2019 [46]).

Figure 10.
Mechanisms of action of new drugs for the treatment of AL-amyloidosis (according to K. Zhang et al., 2019 [46]).

Литература | References

1. Benson M.D., Buxbaum J. N., Eisenberg D. S., et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020;27(4):217–222. doi: 10.1080/13506129.2020.1835263.
2. D'Aguanno V., Ralli M., Artico M., et al. Systemic Amyloidosis: a Contemporary Overview. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(3):304–322. doi:10.1007/s12016–019–08759–4.
3. Ghahghaei A., Faridi N. J. *Biomedical Science and Engineering*, 2009;2:345–358. doi: 10.4236/jbise.2009.25050.
4. Nuvolone M., Palladini G., Merlini G. Amyloid Diseases at the Molecular Level: General Overview and Focus on AL Amyloidosis. Amyloid and Related Disorders. Current Clinical Pathology. *Humana Press, Cham*. 2015. doi: 10.1007/978–3–319–19294–9_2.
5. Karamanos T.K., Kalverda A. P., Thompson G. S., et al. Mechanisms of amyloid formation revealed by solution NMR. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*. 2015;88–89:86–104. doi: 10.1016/j.pnmrs.2015.05.002
6. Stroo E., Koopman M., Nollen E. A., et al. Cellular Regulation of Amyloid Formation in Aging and Disease. *Front Neurosci*. 2017;11:64. doi: 10.3389/fnins.2017.00064
7. Bustamante J. G., Zaidi S. R.H. Amyloidosis. [Updated 2021 Feb 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470285/
8. Staron A., Connors L. H., Zheng L., et al. Race/ethnicity in systemic AL amyloidosis: perspectives on disease and outcome disparities. *Blood Cancer J*. 2020;10(11):118. doi: 10.1038/s41408–020–00385–0.
9. Amyloidosis: AL (Light Chain). https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15718-amyloidosis-al-amyloid-light-chain.
10. Hasib Sidiqi M., Gertz M. A. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. *Blood Cancer J*. 2021;11(5):90. doi: 10.1038/s41408–021–00483–7.
11. Dittrich T., Kimmich C., Hegenbart U., et al. Prognosis and Staging of AL Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020;143(4):388–400. doi: 10.1159/000508287.
12. Rutten K. H.G., Raymakers R. A.P., Minnema M. C. 'Transformation' from amyloid light chain amyloidosis to symptomatic multiple myeloma. *Neth J Med*. 2018;76(5):249–250.
13. Ghazaleh S., Hindupur A., Nehme C., et al. Gastric amyloidosis in a patient with dysphagia. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2021;14(2):178–180.
14. Merlini G., Dispenzieri A., Sanchorawala V., et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):38. doi: 10.1038/s41572–018–0034–3.
15. Muchtar E., Dispenzieri A., Gertz M. A., et al. Treatment of AL Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement 2020 Update. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(6):1546–1577. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.03.012.
16. Muchtar E., Dispenzieri A., Magen H., et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med*. 2021;289(3):268–292. doi: 10.1111/joim.13169.
17. Zhang D., Makhni M. C., Kang J. D., et al. Orthopaedic Manifestations of Amyloidosis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2021;29(10): e488-e496. doi: 10.5435/JAAOS-D-20–01146.
18. Dahiya D. S., Kichloo A., Singh J., et al. Gastrointestinal amyloidosis: A focused review. *World J Gastrointest Endosc*. 2021;13(1):1–12. doi: 10.4253/wjge.v13.i1.1.
19. Almushait Y. B., Syed F., Abbasi S. U., et al. Gastroduodenal amyloidosis: a case report and review of literature. *J Surg Case Rep*. 2021;2021(4): rjab093. doi: 10.1093/jscr/rjab093.
20. den Braber-Ymker M., Heijker S., Lammens M., et al. Intestinal involvement in amyloidosis is a sequential process. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(12): e13469. doi: 10.1111/nmo.13469.
21. Shiratori Y., Fukuda K., Ikeya T., et al. Primary gastrointestinal amyloidosis with gastrointestinal hemorrhage and intestinal pseudo-obstruction: a report of a rare case. *Clin J Gastroenterol*. 2019;12(3):258–262. doi: 10.1007/s12328–018–00929–9.
22. Tanaka Y., Hosotani K., Fukushima M. A Case of Amyloid Light-Chain Amyloidosis Presenting With Submucosal Hematoma and Bleeding in the Upper Gastrointestinal Tract. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(13): e158-e159. doi: 10.1016/j.cgh.2019.09.046.
23. Talar-Wojnarowska R., Jamroziak K. Intestinal amyloidosis: Clinical manifestations and diagnostic challenge. *Adv Clin Exp Med*. 2021;30(5):563–570. doi: 10.17219/acem/133521.
24. Gehring S, Stathopoulos P, Denzer UW. Upper Gastrointestinal Bleeding: Hemoclips Do Not Always Solve the Problem. *Gastroenterology*. 2021;160(7): e12-e13. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.052.
25. Kiryukhin A. P., Pavlov P. V., Tertychnyy A. S., et al. Primary systematic AL amyloidosis with upper gastrointestinal involvement: endoscopic findings of a protein deposition disorder. *Korean J Intern Med*. 2021;36(3):744–745. doi: 10.3904/kjim.2020.169.
26. Sundaram S., Rathod R. Gastric Amyloidosis Causing Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *ACG Case Rep J*. 2019;6(5):3–4. doi:10.14309/crj.0000000000000066.
27. Lucas Ramos J., Abadía Barno M., Pezzela Risueño Á. Ileal ulcers due to gastrointestinal amyloidosis as an unusual cause of severe lower gastrointestinal bleeding. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(6):493–494. doi: 10.17235/reed.2019.5973/2018.
28. Franck C., Venerito M., Weigt J., et al. Recurrent diffuse gastric bleeding as a leading symptom of gastrointestinal AL amyloidosis. *Z Gastroenterol*. 2017;55(12):1318–1322. doi: 10.1055/s-0043–120924.
29. Kuroki Y., Kimura K., Harimoto K., et al. A case of primary retroperitoneal amyloidoma resected laparoscopically. *Urol Case Rep*. 2021;38:101711. doi: 10.1016/j.eucr.2021.101711.
30. Mohan S., Graziano E., Campbell J., et al. Unusual case of amyloidosis presenting as a jejunal mass. *BMJ Case Rep*. 2021;14(5): e240226. doi: 10.1136/bcr-2020–240226.
31. Inayat F., Ur Rahman A., Zahid E., et al. Symptomatic involvement of the stomach and duodenum as initial presentation of AL amyloidosis. *BMJ Case Rep*. 2019;12(1): bcr-2018–227550. doi: 10.1136/bcr-2018–227550.
32. Kobayashi T., Yoshikawa S., Takeuchi M., et al. Hepatobiliary and Pancreatic: AL amyloidosis presented as a hematoma in the hepatoduodenal ligament. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(11):1897. doi: 10.1111/jgh.14744.
33. Fotiou D., Dimopoulos M. A., Kastritis E. Systemic AL Amyloidosis: Current Approaches to Diagnosis and

Management. *Hemasphere*. 2020;4(4): e454. doi: 10.1097/HS9.0000000000000454.

34. Lee B. S., Chudasama Y., Chen A. I., et al. Colonoscopy Leading to the Diagnosis of AL Amyloidosis in the Gastrointestinal Tract Mimicking an Acute Ulcerative Colitis Flare. *ACG Case Rep J*. 2019;6(11): e00289. doi: 10.14309/crj.0000000000000289.
35. Swaminathan R., Igbinedion S., Pandit S. Systemic Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Involving the Large Intestine. *ACG Case Rep J*. 2021;8(5): e00578. doi: 10.14309/crj.0000000000000578.
36. Al Hamed R., Bazarbachi A. H., Bazarbachi A., et al. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. *Blood Cancer J*. 2021;11(5):97. doi: 10.1038/s41408–021–00486–4.
37. Foti R., Leonardi R., Fichera G., Di Gangi M., Leonetti C., Gangemi P., De Pasquale R. Scleredema di Buschke, contributo casistico [Buschke Scleredema, case report]. *Reumatismo*. 2018;58(4):310–3. Italian. doi: 10.4081/reumatismo.2006.310.
38. Wu B., Pak D. M., Smith K. D., et al. Utility of Abdominal Skin Punch Biopsy for Detecting Systemic Amyloidosis. *J Cutan Pathol*. 2021. doi: 10.1111/cup.14070.
39. Seo M., Cha H. J., Kim M., et al. Clinical Utility of 18F-Florbetaben PET for Detecting Amyloidosis Associated With Multiple Myeloma: A Prospective Case-Control Study. *Clin Nucl Med*. 2019;44(9): e503-e509. doi: 10.1097/RLU.0000000000002699.
40. Hanna M., Ruberg F. L., Maurer M. S., et al. Cardiac Scintigraphy With Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2851–2862. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.022.
41. Gavriatopoulou M., Musto P., Caers J., et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia*. 2018;32(9):1883–1898. doi: 10.1038/s41375–018–0209–7.
42. Posadas Martinez M. L., Aguirre M. A., Belziti C., et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico de la amiloidosis: Parte 1/3. Año 2020 [Clinical Practice Guidelines for diagnosis of amyloidosis: Part 1/3 Year 2020]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2021;78(1):74–82. Spanish. doi: 10.31053/1853.0605.v78.n1.30824.
43. Palladini G., Milani P., Malavasi F., et al. Daratumumab in the Treatment of Light-Chain (AL) Amyloidosis. *Cells*. 2021;10(3):545. doi: 10.3390/cells10030545.
44. Palladini G., Milani P., Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):363–371. doi: 10.1182/hematology.2020006913.
45. Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V. V., Moiseev S., et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy*. 2020;29(1):13–24 (In Russ.) doi: 10.32756/ 0869–5490–2020–1–13–24.
46. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В. В., Моисеев С. В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клин фармакол тер 2020;29(1):13–24
47. Zhang K.W., Stockerl-Goldstein K.E., Lenihan D. J. Emerging Therapeutics for the Treatment of Light Chain and Transthyretin Amyloidosis. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(3):438–448. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.02.002.
48. Arahata M., Takamatsu H., Morishita E., et al. Coagulation and fibrinolytic features in AL amyloidosis with abnormal bleeding and usefulness of tranexamic acid. *Int J Hematol*. 2020;111(4):550–558. doi: 10.1007/s12185–019–02811-x.
49. Lilleness B., Ruberg F. L., Mussinelli R., Doros G., Sanchorawala V. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood*. 2019 Jan 17;133(3):215–223. doi: 10.1182/blood-2018–06–858951.