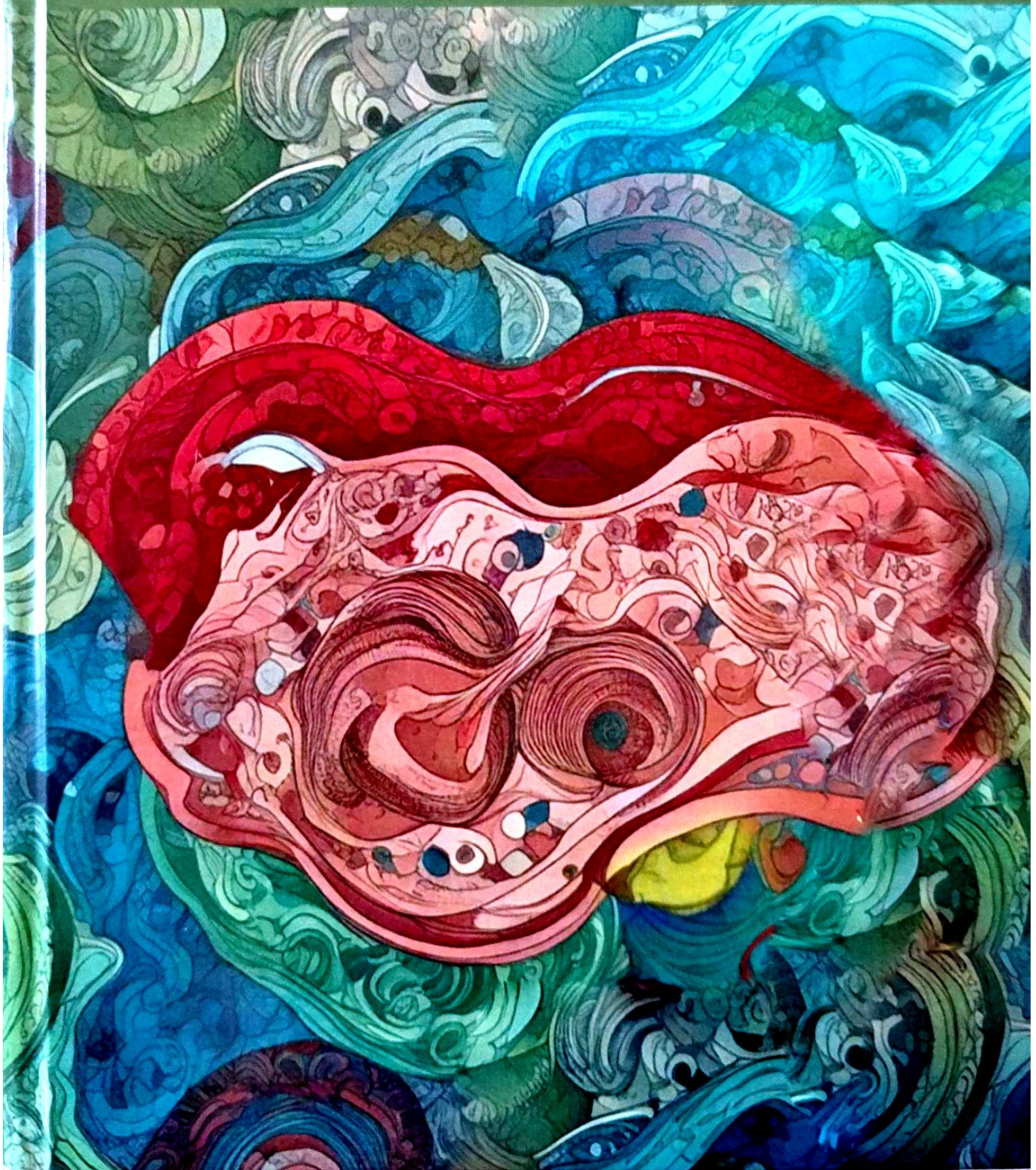


Н. Б. Губергріц, Н. В. Беляєва

Гепатологія: складні хворі



Н. Б. ГУБЕРГРІЦ, Н. В. БЄЛЯЄВА

ГЕПАТОЛОГІЯ: складні хворі

МОНОГРАФІЯ

**КИЇВ
«ІНТЕРСЕРВІС»
2026**

УДК 616.36(02)
Г93

Г93 **Гепатологія: складні хворі.** За загальною редакцією професора, доктора медичних наук Н. Б. Губерґріц — К.: ТОВ «РедБіз Лабораторія медичного бізнеса», ТОВ «НПП «Інтерсервіс», 2026. — 400 с.

ISBN 978-966-999-599-5

Монографію рекомендовано до видання Вченою радою Донецького національного медичного університету МОЗ України, протокол № 6 від 07 квітня 2026 р.

Монографія «Гепатологія: складні хворі» (Н. Б. Губерґріц, Н. В. Беляєва) присвячена аналізу складних діагностичних і терапевтичних питань у сучасній гепатології з акцентом на важливості клінічного мислення поряд з урахуванням стандартів. Робота побудована на вивченні конкретних клінічних спостережень, які є найвищою сходинкою клінічної медицини.

Структурно монографія складається з двох розділів. Перший містить 12 детальних описів клінічних випадків пацієнтів зі складною патологією печінки, жовчних шляхів та селезінки. Серед представлених спостережень — аномалія форми печінки (подвоєння), первинний склерозивний холангіт у монозиготних близнюків, автоімунний гепатит у поєднанні з антифосфоліпідним синдромом, системний амілоїдоз з ураженням печінки, а також медикаментозно-індуковані ураження.

Другий розділ присвячений вибраним складним теоретичним аспектам клінічної гепатології, які слід враховувати на практиці. Висвітлено такі теми, як роль кишкової мікробіоти при захворюваннях печінки, двобічний зв'язок печінки із серцево-судинною та ендокринною системами, ураження печінки при целіакії та саркоїдозі, а також особливості порто-синусоїдального судинного захворювання та лівобічної портальної гіпертензії.

Мета видання — спонукати лікарів до активного самостійного мислення, критичного аналізу даних обстеження та командної роботи, підкреслюючи роль лікаря в медицині складних рішень. Монографія буде корисною гепатологам, гастроентерологам та лікарям загальної практики.

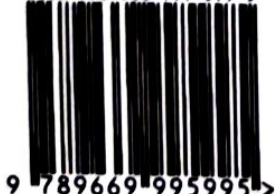
ISBN 978-966-999-599-5

616.36(02)

Рецензенти:

- 1. Фадєєнко Галина Дмитрівна** — в. о. директора ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор
- 2. Осьодло Галина Василівна** — доктор медичних наук, професор, начальник кафедри військової терапії Української військово-медичної академії (м. Київ), полковник медичної служби, заслужений лікар України
- 3. Гомозова Олена Анатоліївна** — кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2 Донецького національного медичного університету МОЗ України

ISBN 978-966-999-599-5



9 789669 995995 >

© Губерґріц Н. Б., Беляєва Н. В., 2026
© ТОВ «РедБіз Лабораторія
медичного бізнеса», 2026

ЗМІСТ

Вступ	7
Список умовних скорочень	10
 РОЗДІЛ I. Складні клінічні спостереження пацієнтів з патологією печінки, жовчних шляхів та селезінки	
Усі ми родом з дитинства... І майже всі наші хвороби також (Рідкісна аномалія печінки)	
Н. Б. Губергріц, О. Д. Зубов, Ю. Е. Чирков, І. В. Василенко	12
Запобігти неминучому: неможливо чи варто спробувати? (Первинний склерозуючий холангіт у монозиготних близнюків)	
Н. Б. Губергріц, Т. Л. Можина, Н. В. Беляєва	37
Позитивна реакція Вассермана. Діагноз – сифіліс? (Автоімунний гепатит у молодій жінки у поєднанні з антифосфоліпідним синдромом)	
Н. Б. Губергріц, Т. Л. Можина, І. В. Василенко, Н. В. Беляєва	59
У пошуках правильного діагнозу: терпіння та праця (Гепатоліє-нальний синдром у хворого з сублейкемічним мієлозом)	
Н. Б. Губергріц, Н. В. Беляєва, І. В. Василенко, Ю. Е. Чирков	76
Лейкемоїдні реакції в практиці гастроентеролога	
І. Ю. Батманова, Н. Б. Губергріц, О. Д. Зубов	101
Макро-АсАТ-емія: ознака загрозованої патології чи безпечний стан?	
Н. Б. Губергріц, Ю. М. Алхазов, І. В. Василенко, О. Д. Зубов	116
Рідкісне захворювання чи казуїстика: знати необхідно! (Фокальна нодулярна гіперплазія)	
Н. Б. Губергріц, О. О. Дядик, Ю. Е. Чирков, Т. Л. Можина	129
Ланцюгова реакція змін: від зміни одного білка до системних трансформацій (Системний амілоїдоз з ураженням печінки)	
Л. С. Холопов, Н. Б. Губергріц, О. О. Дядик, Ю. Е. Чирков, Ю. В. Цогоєва, Т. Л. Можина	145
Синдром Абернеті: огляд літератури та клінічне спостереження	
Н. Б. Губергріц, Е. Л. Бондар, О. О. Дядик, Ю. Е. Чирков, Н. В. Беляєва, Т. Л. Можина	174

ЛАНЦЮГОВА РЕАКЦІЯ ЗМІН: ВІД ЗМІНИ ОДНОГО БІЛКА ДО СИСТЕМНИХ ТРАНСФОРМАЦІЙ

Л. С. Холопов, Н. Б. Губергриц, О. О. Дядик,
Ю. Е. Чирков, Ю. В. Цогоєва, Т. Л. Можина

Будь-яка зміна прокладає
шлях іншим змінам.

Нікколо Макіавеллі

Думка Нікколо Макіавеллі, народжена в контексті політичних перетворень, знаходить напрочуд точне відображення у природі багатьох патологічних процесів. У біології та медицині навіть найменше відхилення від норми — мутація, порушення конформації білка, збій у сигнальному каскаді — може стати точкою «неповернення», за якою розгортається низка системних порушень.

Системний амілоїдоз — одне з найбільш яскравих втілень вищенаведеної цитати, коли все починається з єдиної події: неправильно складений білок втрачає свою фізіологічну функцію та набуває схильності до агрегації. Ця структурна трансформація запускає ланцюгову реакцію: амілоїдні фібрили накопичуються в позаклітинному матриксі, порушують архітектуру тканин, змінюють мікрооточення клітин, призводять до прогресуючої органічної недостатності. Здавалося б, лише окрема молекулярна аномалія, але її наслідки охоплюють цілий організм.

Нам довелося зіткнутися з множинними, на перший погляд, непов'язаними проявами, які насправді виявилися наслідками одного патологічного процесу...

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Скарги

Пацієнтка У., 44 років, направлена сімейним лікарем на консультацію до Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету зі скаргами на виражену загальну слабкість, постійний ниючий біль у черевній порожнині оперізувального характеру; відчуття здуття, а також на те, що живіт немов «холодний та чужий». Жінку турбував розлад випорожнень: часті та «неконтрольовані», рідкі водянисті випорожнення, зменшення маси тіла на 23 кг за 9 міс, вона також відмічала періодичне підвищення артеріального тиску, відчуття частого серцебиття.

Анамнез захворювання

Вважає себе хворою близько 8 міс, коли вперше з'явилися часті рідкі випорожнення кишечника до 15 разів на добу. Лікувалася самостійно амбулаторно із застосуванням лопераміду, протимікробних засобів (фталісульфатазол, ніфураксид), пробіотиків з позитивним ефектом. Такі епізоди повторювалися 2–3 рази на місяць. На цьому тлі загострився геморої, який також лікувала амбулаторно.

На фоні періодичних загострень геморою та проносів відчувала виражену слабкість. Під час обстеження (через 2 міс після початку захворювання) виявлено анемію (гемоглобін близько 80 г/л). Від проведення езофагогастроуденоскопії на той момент пацієнтка відмовилася; при рентгеноскопії з пероральним контрастуванням вперше запідозрено виразку шлунка: у горизонтальному положенні в ділянці склепіння шлунка з переходом на верхню третину по великій кривизні відзначався крайовий дефект наповнення; складки слизової оболонки в ділянці склепіння, тіла, по великій кривизні, в антральному відділі нерівномірно потовщені, звивисті, рельєф деформований; тут же відзначено нерівномірне скупчення контрасту (невелика виразка по верхньому краю); компресія зовні за рахунок прилеглих органів.

Надалі стан поступово погіршувався. Через 7 міс від появи симптомів звернулася до гастроентеролога, який наполіг на проведенні верхньої ендоскопії. У ході ендоскопічного обстеження діагностовано хронічну виразку цибулини ДПК, ускладнену кровотечею, еритематозну гастродуоденопатію з рубцево-виразковою деформацією цибулини ДПК, поліпоподібне розростання ретробульбарного відділу ДПК. Шлунково-кишкова кровотеча купірована консервативно в умовах хірургічного стаціонару. Через кілька днів після досягнення гемостазу отримано результати гістологічного аналізу біоптатів, взятих із ДПК, у яких констатовано амфілоїдоз слизової оболонки ДПК, *H. pylori* не виявлена.

Анамнез життя

Туберкульоз, тифи, малярію, венеричні захворювання, ВІЛ, травми, переливання крові заперечує. Алергологічний та спадковий анамнези не обтяжені. Шкідливі звички, застосування наркотичних речовин заперечує.

Дані об'єктивного обстеження пацієнтки на момент звернення

При фізикальному обстеженні — загальний стан середньої тяжкості, розширення лівої межі відносної серцевої тупості назовні від лівої середньоключичної лінії на 2 см. Тони серця ритмічні, приглушені, на верхівці вислуховується короткий систолічний шум. Артеріальний тиск — 115 / 75 мм рт. ст., тахікардія до 92 скорочень на хвилину. Живіт збільшений в об'ємі, округлої форми, чутливий при поверхневій пальпації. Відрізки товстого кишечника дещо спазмовані, чутливі під час пальпації. Печінка збільшена,

виступає з-під реберної дуги на 2,5–3 см, чутлива при пальпації. В іншому без особливостей.

Дані лабораторно-інструментального дослідження на момент звернення

При лабораторному обстеженні виявлено такі особливості: анемія з рівнями гемоглобіну від 92 до 106 г/л та еритроцитів від 3,29 до $3,52 \times 10^{12}/л$, нейтрофільне зміщення лейкоцитарної формули за нормального рівня лейкоцитів; підвищення гострофазових показників: швидкості згортання еритроцитів (за Вестергренном) до 120 мм/год та С-реактивного білка до 47 мг/мл. Також відзначалося підвищення рівня ревматоїдного фактора до 27,6 Од/мл (норма — до 15 Од/мл).

У біохімічному аналізі виявлено зниження рівня загального білка до 64,7 г/л (норма — 65–85 г/л) за рахунок альбуміну — 34,6 г/л (норма — 35–50 г/л), підвищення рівня АсАТ до 47 Од/л (норма — до 40 Од/л), ЗБ до 42,7 мкмоль/л (норма — 8,5–20,5 мкмоль/л) за рахунок прямого білірубину — 34,1 мкмоль/л (норма — 0,9–4,3 мкмоль/л), а також значне зростання ГГТП до 437 Од/л (норма — 9–39 Од/л) та ЛФ до 1367 Од/л (норма — до 105 Од/л).

Рівні глюкози, показники функціональної активності нирок відповідали нормативним значенням, вміст сечової кислоти в сироватці крові трохи знижений — 117 мкмоль/л (норма — 140–340 мкмоль/л), як і рівень сироваткового заліза (знижений значно) — 4,7 мкмоль/л (норма — 9,0–30,4 мкмоль/л); рівні інших мікро- та макроелементів (калій, натрій, магній, фосфор, хлор, кальцій) не змінені.

Кардіоспецифічні ферменти, зокрема тропоніни, серцева фракція КФК, ЛДГ знаходилися в межах норми, але рівень N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide — NT-proBNP) виявився підвищеним до 198 пг/мл (норма — до 125 пг/мл).

На ЕКГ — синусовий регулярний ритм з нормальною частотою та ознаками порушення процесів реполяризації в нижніх відділах лівого шлуночка та дифузних змін міокарда (рис. 1).

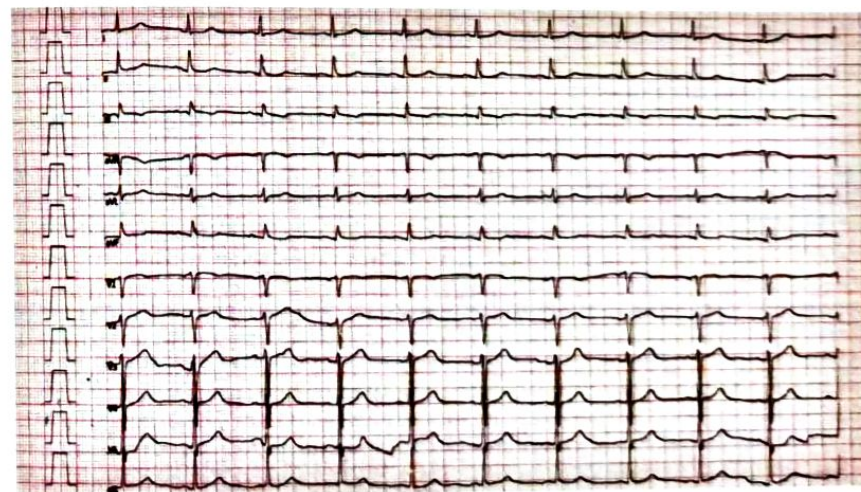


Рис. 1. ЕКГ пацієнтки У. Дифузні зміни міокарда

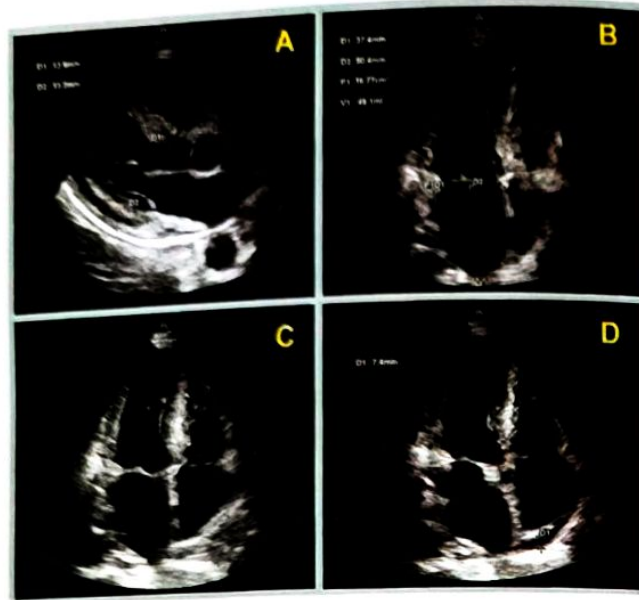


Рис. 2. Результати ЕхоКГ пацієнтки У: А — парастернальна проєкція лівого шлуночка по довгій осі — збільшення товщини задньої стінки лівого шлуночка (D2) та міжшлуночкової перегородки (D1); В — апікальна 4-камерна проєкція — гіпертрофія міокарда за незмінених розмірів порожнин серця; D1, D2 — поперечні та поздовжні розміри лівого передсердя; P1, V1 — розрахункові площа та об'єм лівого передсердя; С — та сама проєкція; посилення ехосигналу в міжшлуночковій перегородці, характерні «блискучі» гіперехогенні вогнища; D — та сама проєкція; роз'єднання шарів перикардіальної сумки до 7,4 мм (D1) за правим передсердям

При ЕхоКГ дослідженні (рис. 2) відзначено наступне: глобальна скоротлива функція лівого шлуночка не порушена, фракція викиду лівого шлуночка — 67%; ознаки об'ємного перевантаження правого шлуночка; атеросклероз аорти; ознаки концентричної гіпертрофії стінок лівого шлуночка (рис. 2, А); розміри порожнин не змінені (рис. 2, В); гіперехогенні вогнища в міжшлуночковій перегородці (рис. 2, С); регургітація мітрального клапана I ступеня, регургітація тристулкового клапана I ступеня, легенева гіпертензія I ступеня; ознаки помірного гідроперикарда (рис. 2, D).

Під час УЗД органів черевної порожнини виявлено ознаки хронічного гепатиту, виражену гепатомегалію. При КТ органів черевної порожнини та заочеревинного простору з внутрішньовенним контрастним посиленням (рис. 3) відзначено зміни, які можуть відповідати діагнозу амілоїдозу печінки [11]: клітковина брижі дифузно набрякла й ущільнена з наявністю панікуліту; печінка — збільшена в розмірах із чіткими рівними контурами, дифузне нерівномірне зниження щільності паренхіми переважно в субкапсулярних ділянках, більш виражене у венозну фазу, при відстроченому скануванні — стає однорідним; навколо печінки — тонка смужка випоту; ознаки ХП.

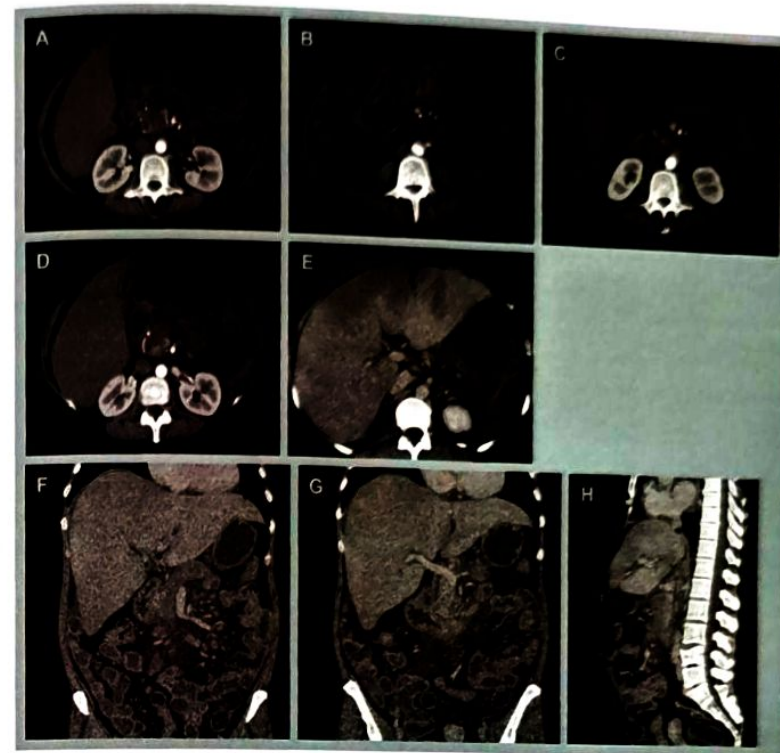


Рис. 3. КТ органів черевної порожнини та заочеревинного простору пацієнтки У з внутрішньовенним контрастним підсиленням: А — аортальна фаза: тяжистість навколо головки ПЗ та в заочеревинній клітковині; паренхіма нирок не стоншена, розміри звичайні, кортико-медулярна диференціація збережена; В — тяжистість кореня брижі тонкої кишки, клітковина брижі дифузно набрякла й ущільнена; збільшення кількості та розмірів мезентеріальних лімфатичних вузлів 10–12–15 см — ознаки мезентеріального панікуліту; С — стінки ДПК набрякли, тришарові, дещо потовщені, переважно в низхідній та нижній горизонтальній частинах; D — тяжистість клітковини навколо жовчного міхура; його стінки не потовщені та не гіперваскулярні; Е — портальна фаза: нерівномірність контрастування паренхіми печінки, зниження щільності печінки в портальну фазу; селезінка не збільшена; навколо печінки — тонка смужка випоту 4 мм завширшки; ознаки ХП; F — коронарна проєкція, портальна фаза; печінка збільшена в розмірах: 267×172×197 мм з чіткими рівними контурами, дифузне нерівномірне зниження щільності паренхіми, переважно в субкапсулярних ділянках, більш виражене у венозну фазу, при відстроченому скануванні — стає однорідним; мезентеріальна лімфоаденопатія; контури головки ПЗ нечіткі; G — ДПК: тяжистість клітковини, що прилягає до нижньогоризонтальної частини; тяжкість парапанкреатичної клітковини в ділянці тіла залози; H — сагітальна проєкція, тяжистість ретроперитонеальної клітковини

На підставі скарг, даних анамнезу хвороби, життя, об'єктивного обстеження, результатів лабораторно-інструментального дослідження сформульовано попередній діагноз.

Основний діагноз. Системний амілоїдоз (?) з ураженням печінки, шлунка, кишечника, серця.

Супутній діагноз. Хронічний некалькульозний холецистит. ХП з порушенням зовнішньосекреторної функції ПЗ. Виразкова хвороба ДПК, ускладнена кровотечею (?). Рубцево-виразкова деформація цибулини ДПК. Поліп ретробульбарного відділу ДПК. Вторинна анемія хронічного захворювання, легкого ступеня. Гіпертонічна хвороба II стадії, II ступеня, ризик 3. СН I стадії.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Вивчення різних захворювань часто супроводжується зміною усталених уявлень про патофізіологію, корекцією стандартів лікування, але, мабуть, найбільші зміни відбулися з такою нозологією, як амілоїдоз. Перший успіх у вивченні цієї патології супроводжувався формуванням вихідної помилки: відкриття Рудольфом Вірховим раніше невідомої патологічної субстанції, яка, імовірно, за своєю природою є целюлозою або крохмалем, призвело до використання терміна «амілоїд» для опису станів, що супроводжуються позаклітинним накопиченням цієї речовини та призводять до розвитку амілоїдозу. Спочатку амілоїдоз класифікували на первинний, вторинний, пухлиноподібний, міелома-асоційований [5], однак поява нових даних про субмікроскопічну структуру амілоїду, його функціональні особливості та патологічні властивості призвела до зміни дефініції, наявних класифікацій, діагностичних алгоритмів, схем лікування.

Сучасна дефініція амілоїдозу визначає цю патологію як групу захворювань, характерною ознакою яких є накопичення в органах і тканинах особливого фібрилярного глікопротеїну, відомого як амілоїд [5]. Амілоїд, на відміну від інших фібрилярних білків строми, має характерну властивість: здатність до подвійного заломлення променя в поляризованому світлі після попереднього забарвлення конго червоним та зміна кольору амілоїдних відкладень з червоного на явлючно-зелений [5, 41].

Будова та склад амілоїдних фібрил

Первинні неточності, які зачалися в термінології та теорії амілоїдогенезу, були вирішені за допомогою сучасних субмікроскопічних і рентген-структурних досліджень, що довели білкову природу амілоїду та визначили його основний структурний елемент — амілоїдну фібрилу [5, 9, 20]. Ключовою складовою будь-якої амілоїдної фібрили є протофіламенти, що є ланцюжком білкових мономерів з особливою просторовою конфігурацією, яка отримала назву β-складчастої структури (рис. 4). Протофіламенти, скручуючись між собою, утворюють амілоїдні фібрили [9, 20].

Крім амілоїдних фібрил, в амілоїдних депо виявляють різні додаткові компоненти, деякі з них є досить специфічними; визначення цих складових використовують у якості діагностичних білків-маркерів або так званої білкової сигнатури амілоїдозу. До білкової сигнатури відносять гепарансульфат протеоглікан (heparan sulfate proteoglycans — HSPG) і сироватковий амілоїдний

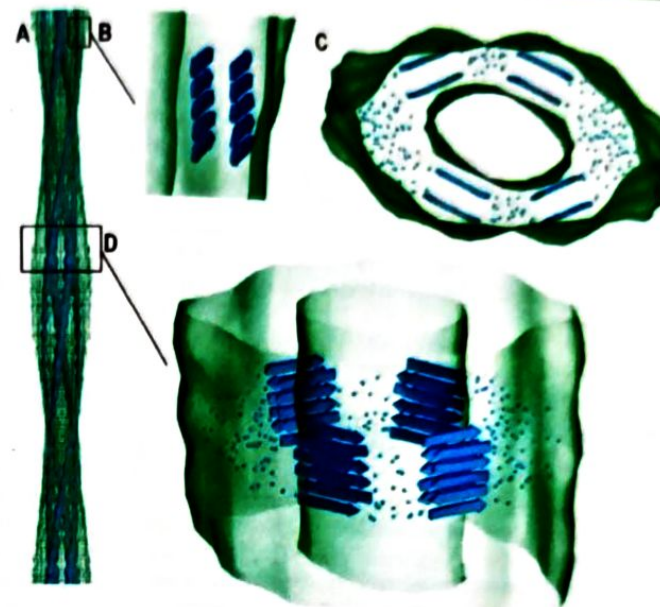


Рис. 4. Особливості будови амілоїдних фібрил (за A. Ghahghaei et al., 2009 [20])

P-компонент (serum amyloid P component — SAP) [5]. HSPG є різновидом глікозаміногліканів, що локалізуються переважно на поверхні клітин, які входять до складу базальної мембрани, тоді як SAP відносять до білків гострої фази. Передбачається, що протеоглікани і глікозаміноглікани спричиняють утворення та стабілізацію амілоїдних фібрил, а також за рахунок взаємодії з елементами позаклітинного матриксу можуть визначати локалізацію відкладень амілоїду [9, 41]. SAP активно та оборотно зв'язується з усіма типами амілоїду, захищаючи амілоїдні фібрили від деградації [41]. Механізм інтегрування HSPG, SAP в амілоїдні відкладення ще продовжує вивчатися, але вже відомо, що ці білки беруть активну участь в амілоїдогенезі та дисемінації амілоїду [5]. Перелік білкової сигнатури амілоїду доповнюють аполіпопротеїн (апо) AI та апо-AIV, апо-E; виявлення цих маркерів також дозволяє ідентифікувати досліджуваний матеріал як амілоїд. Дещо рідше у структурі амілоїдних фібрил визначають людський фібулін-подібний білок позаклітинного матриксу-1, кальцитонін, прокальцитонін, глюкагон, галектин-17 [5]; роль перерахованих компонентів продовжує активно вивчатися.

Утворення амілоїду: від мономерів до фібрил

Відомо, що незгорнуті амілоїдні фібрили, які утворилися спочатку, є відносно стабільними мономерними сполуками, що не мають патогенних характеристик; з часом під впливом низки прововувальних факторів вони втрачають рівновагу й починають згортатися, набуваючи радикально іншої конформації білка — β-складчастої структури [5, 41]. Трансформація в таку просторову форму пов'язана з набуттям амілоїдом низки патогенних та цитотоксичних властивостей [5, 41].

Ймовірність трансформації білка в амілоїд визначається його амілоїдогенним потенціалом, який пов'язаний з наступними факторами:

- концентрацією білка (деякі види протеїнів здатні утворювати амілоїд тільки у разі підтримання постійно високих концентрацій; подібним чином формується сироватковий амілоїд А (serum amyloid A — SAA) при хронічних запальних процесах, β_2 -мікроглобулін дикого типу при термінальній нирковій недостатності);
- мутаціями, що обумовлюють заміну хоча б однієї амінокислоти в структурі білка, які можуть значно дестабілізувати його, ініціювати агрегацію фібрил та відкладення амілоїду (такий механізм характерний для транстиретину, лізоциму, апо-АІ, β_2 -мікроглобуліну);
- протеолізом позаклітинних амілоїдогенних попередників;
- внутрішньою нестабільністю, яку визначають ступінь гідрофобності, електричний заряд та вторинна структура білка (у подібних умовах формується старечий амілоїдоз) [41].

Процес амілоїдогенезу умовно поділяють на кілька фаз; перша з них — латентна. На цій стадії починається утворення амілоїдних фібрил, яке, однак, не супроводжується їх агрегацією. Тільки за умови досягнення певної переломної точки, так званого критичного ядра, ініціюється наступна стадія амілоїдогенезу — фаза нуклеації [5, 41]. На цьому етапі неправильно згорнуті білки зв'язуються один з одним зі зміщенням рівноваги, що дозволяє їм приєднувати додаткові молекули. Таким чином формуються олігомери, що ростуть за рахунок додавання нових ідентичних компонентів до кінців своїх фібрил (рис. 5) [5, 41]. Швидкість нуклеації зростає з плином часу: будь-який амілоїдогенний попередник, перебуваючи у стані, близькому до необхідної конформації, швидко включається до складу фібрил, що зростають [41]. Дроблення (фрагментація) уже сформованих амілоїдних фібрил є своєрідним тригером, що прискорює амілоїдогенез за допомогою пришвидшення вторинної нуклеації амілоїду. Вищеописаний процес є суттю фази елонгації, з якою тісно пов'язана подальша дисемінація амілоїду (рис. 5).

Поширення амілоїду в організмі пояснюють хімічними властивостями амілоїдогенних попередників та здатністю агрегатів до дисемінації. Встановлено, що при локальних формах амілоїдозу формування амілоїдних депо відбувається в безпосередній близькості від місця збирання фібрил. Так, кальцитонін з парафолікулярних пухлинних тиреоїдних клітин накопичується в щитоподібній залозі, амілін, що утворився у β -клітинах ПЗ у пацієнтів із ЦД II типу, депонується в острівцевих клітинах залози, а А β -амілоїд при хворобі Альцгеймера відкладається в головному мозку [41]. При системному амілоїдозі спостерігається інша картина: білок-попередник надходить у системний кровотік, звідки він може потрапити практично у будь-які тканини та органи. Незважаючи на такий універсальний доступ, відзначають спорідненість низки амілоїдогенних білків до певних органів: наприклад, ланцюги фібриногену А α депонуються переважно в нирках, β_2 -мікроглобулін дикого типу — у суглобах, транстиретин Met30 — у периферичних нервових волокнах [41]. Причини такої тканинної вибірковості ще остаточно не вивчені, але висловлюються припущення, що локалізацію амілоїдних депо визначають кілька факторів, у тому числі — місцева тканинна рН, локальна концентрація білка, особливості взаємодії

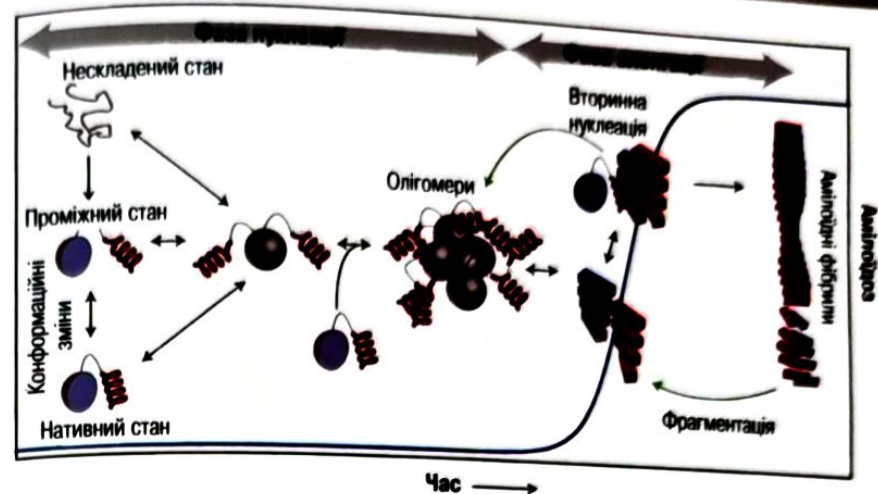


Рис. 5. Основні фази амілоїдогенезу (за Т. Karamanos et al., 2015 [26])

з глікозаміногліканами, колагеном, клітинними рецепторами, а також наявність внутрішньотканинних протеолітичних ферментів [5, 41].

На перший погляд, амілоїдогенез є досить нешкідливим процесом, проте в останні роки переконливо доведено, що формування та депонування амілоїду пов'язане з пошкодженням тканин, порушенням функції органів. Точні патофізіологічні механізми порушення функціонування органів та систем ще продовжують вивчати, але вже встановлено, що цитотоксичні властивості притаманні префібрилярним олігомерам, а не власне скупченню амілоїдних фібрил [5, 20, 41]. Великі депо амілоїду негативно впливають на стан органів, але не за рахунок цитотоксичності, а внаслідок механічної дії на тканини, зміни їх архітектоники та порушення функції [26, 41].

Слід зазначити, що не будь-який амілоїд є патологічним. Відносно недавно описано так званий функціональний амілоїд (рис. 6); вважається, що організм використовує подібні β -складчасті структури для різних цілей, у тому числі для зберігання поліпептидних гормонів, зв'язування меланіну з фібрилярним носієм, що має β -конфігурацію [5], формування спогадів [54].

Амілоїдоз легких ланцюгів

Серед безлічі системних форм амілоїдозу ми хочемо зупинитися на амілоїдозі легких ланцюгів імуноглобуліну (AL) та А-протеїну (AA), оскільки при цих двох типах захворювання можливим є ураження ШКТ. Перебіг амілоїдозу, пов'язаного з накопиченням транстиретину, β_2 -мікроглобуліну, В-протеїну, острівцевого амілоїдного поліпептиду, рідко характеризується відкладенням амілоїду в органах травної системи [41].

Поширеність AL-амілоїдозу точно невідома. Згідно з наявними статистичними даними, захворюваність на цю форму амілоїдозу в західних країнах становить 1 випадок на 100 000 людино-років, при цьому системний амілоїдоз відзначають частіше, ніж локальний [8]. Доведено, що расові та етнічні особливості не впливають на поширеність, тяжкість захворювання та ефективність лікування при AL-амілоїдозі [53].

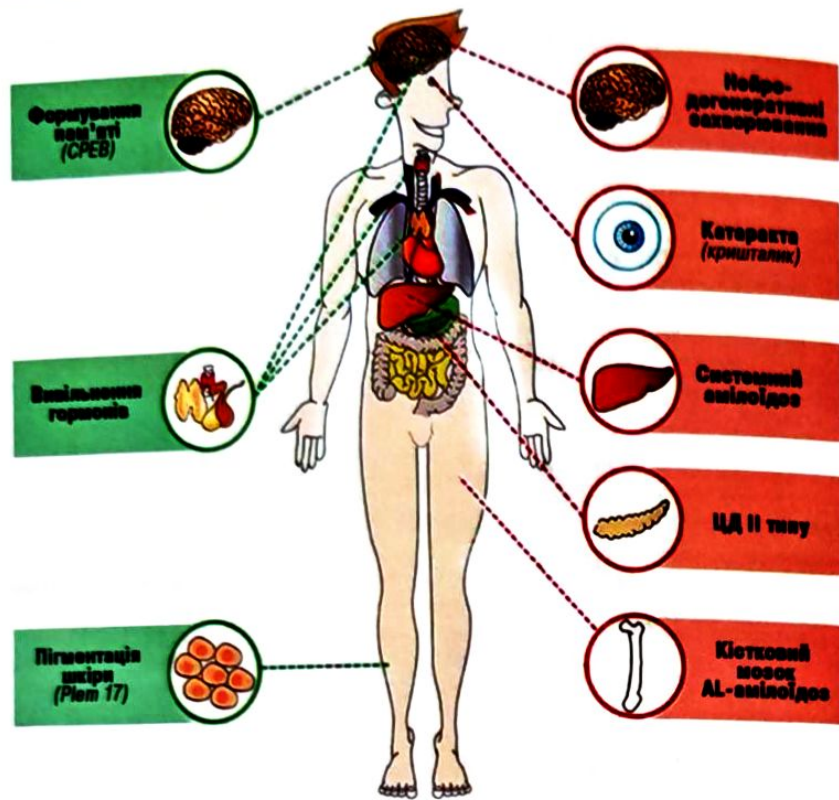


Рис. 6. Локалізація функціонального (зелений колір) та патологічного (рожевий колір) амілоїду в організмі людини (за E. Stroo et al., 2017 [54])

Патогенез AL-амілоїдозу

В основі формування AL-амілоїдозу лежить мутація клону плазматичних клітин, що відповідають за продукцію моноклональних легких ланцюгів імуноглобуліну, які піддаються агрегації, а потім утворюють локальні або системні відкладення амілоїду [5, 41]. При системному AL-амілоїдозі клон плазматичних клітин локалізується в кістковому мозку, сам інфільтрат має невеликий розмір, у яких на момент діагностування не виявлено пухлинної трансформації кровотворної системи [24]. Встановлено, що до складу амілоїдогенного клону входять зрілі плазматичні клітини кісткового мозку, зрілі В-лімфоцити, плазматичні клітини периферичної крові [12, 41]. Клональні

Накопичення амілоїдогенних легких ланцюгів імуноглобуліну асоційоване з пошкодженням органів-мішеней, тоді як безпосереднє пухлинне навантаження клону плазматичних клітин нечасто супроводжується неопластичним ростом: множинна мієлома розвивається лише в 1 з 5 пацієнтів з AL-амілоїдозом, у яких на момент діагностування не виявлено пухлинної трансформації кровотворної системи [24]. Встановлено, що до складу амілоїдогенного клону входять зрілі плазматичні клітини кісткового мозку, зрілі В-лімфоцити, плазматичні клітини периферичної крові [12, 41]. Клональні

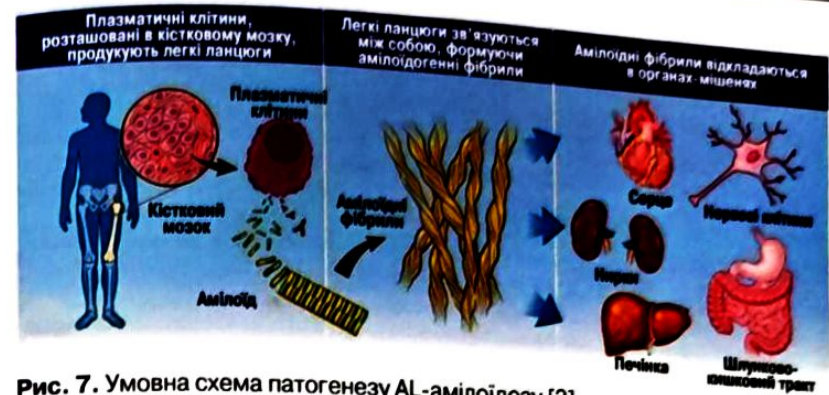


Рис. 7. Умовна схема патогенезу AL-амілоїдозу [3]

елементи плазматичних клітин можуть визначатися в селезінці, де також слугують джерелом амілоїдогенних легких ланцюгів [12, 41]. Існують дані, що підтверджують здатність периферичних клональних елементів трансформуватися в плазматичні клітини, дуже схожі на своїх попередників у кістковому мозку [24]. Важливою особливістю клітин клону є здатність до уникнення у стовбурові клітини пацієнтів з AL-амілоїдозом, що створює умови для розвитку рецидивів навіть після проведення високодозової хіміотерапії, трансплантації органів [5, 12, 41].

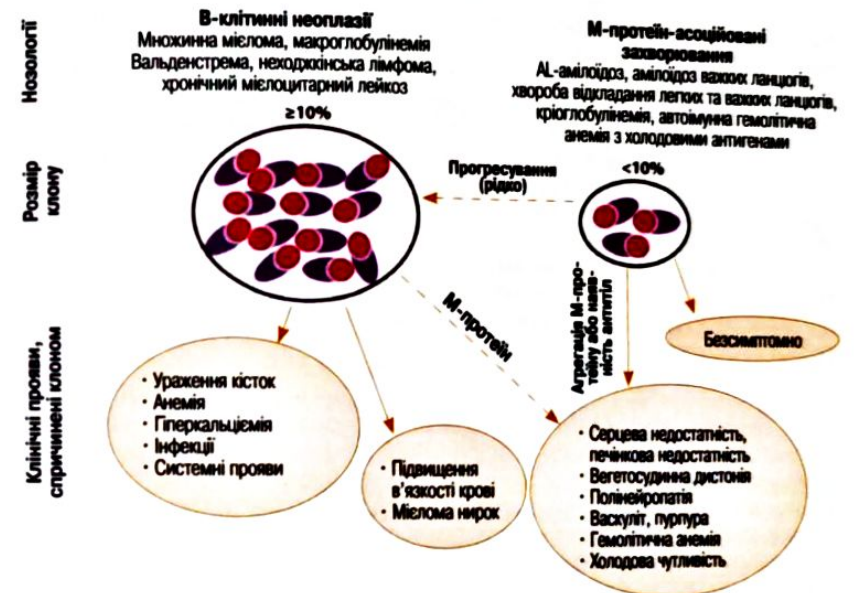


Рис. 8. Відмінності AL-амілоїдозу та множинної мієломи (за M. Nuvolone et al., 2015 [41])

Характерними особливостями амілоїдогенного клону є невеликий розмір самого клону, незначна кількість хромосомних аберацій порівняно з множинною мієломою (рис. 8). Обидва захворювання походять з плазматичних клітин і, незважаючи на те що розвиваються незалежно одне від одного, вони можуть співіснувати [49]. У такому разі клінічні прояви однієї патології «домінують» над симптомами іншої; виділяють мієлоподібний варіант з розвитком анемії, ураженням кісток, ниркової недостатності та амілоїдоподібний варіант з переважанням слабкості, білка в сечі, ураження серця, виявленням ознак множинної мієломи в кістковому мозку [21, 49].

Пункція кісткового мозку з підрахунком плазматичних клітин дозволяє розмежувати AL-амілоїдоз та множинну мієлому.

Клінічні прояви: багато, мало чи нічого?

На відміну від локального AL-амілоїдозу, за якого амілоїдні фібрили накопичуються в безпосередній близькості від вихідного клону амілоїдогенних плазматичних клітин, при системній формі захворювання амілоїд відкладається екстрамедулярно, в органах-мішенях, переважно в серці, нирках, ШКТ і печінці, периферичній нервовій системі [41, 37], визначаючи багатогранність клінічних проявів. Однак, на відміну від інших системних амілоїдозів, амілоїдні депо при AL-амілоїдозі ніколи не формуються в центральній нервовій системі [5, 37, 41].

Клінічні прояви AL-амілоїдозу є різноманітними й численними, проте, незважаючи на це, запідозрити таке захворювання досить складно. Велика кількість неспецифічних симптомів, таких як втома, задишка під час фізичного навантаження, периферичні набряки, парестезії, зменшення маси тіла, дисгевзія, ксеростомія [39, 40], не полегшує діагностику. Часте залучення до патологічного процесу серця та нирок з розвитком явищ серцевої або ниркової недостатності [5, 37, 39, 40] часто розцінюють як основне захворювання, завершуючи на цьому діагностичний пошук і через деякий час констатуючи неефективність стандартної терапії при цих нозологіях. Іноді детальний аналіз «незначних» особливостей, таких як збереженість фракції викиду лівого шлуночка, низький вольтаж зубців на ЕКГ, протеїнурія переважно за рахунок альбумінів, дозволяє відзначити наявність інших ознак системного ураження (табл. 1) та сформулювати клінічну підозру на амілоїдоз.

Доповнюють картину ознаки периферичної нейропатії (симетрична больова полінейропатія, оніміння кінцівок, порушення рівноваги), автономної нейропатії (ортостатична гіпотензія, відчуття раннього насичення, еректильна дисфункція, затримка сечовипускання), ураження м'язів (слабкість, міалгія, псевдогіпертрофія, атрофія), суглобів (поліартропатія), селезінки (гіпоспленізм), легень (диспное, кашель, дифузні інфільтрати), шкіри (алопеція, пурпура) (рис. 9) [39, 40]. Описані ортопедичні прояви системного AL-амілоїдозу, такі як синдром карпального каналу, спонтанний розрив сухожилля дистального відділу двоголового м'яза плеча, стеноз поперекового відділу хребта [64]. Іноді поштовхом до подальшого діагностичного пошуку можуть стати так звані ранні червоні прапорці амілоїдозу (табл. 1).

Патогномонічними проявами системного AL-амілоїдозу вважають макрогліосію (збільшення язика в розмірах), періорбітальну пурпуру і симптом «плечей солдата» (друга назва — симптом «наплічників»), проте ці ознаки з'являються вже на пізніх стадіях захворювання у невеликої кількості

Таблиця 1. Основні системні прояви AL-амілоїдозу (за M. Nuvolone et al. 2015 [41])

Орган-мішень	Частота виявлення, %	Типові клінічні прояви	Ранні «червоні прапорці»
Серце	70	<ul style="list-style-type: none"> • СН, • аритмія; • рестриктивне потовщення серцевої стінки; • зниження вольтажу ЕКГ; • пізнє накопичення гальдо-нію при МРТ 	<ul style="list-style-type: none"> • NTproBNP >332 нг/л (чутливість 100%); • BNP >73 нг/л (чутливість 89%); • тропонін T >0,035 нг/мл
Нирки	70	<ul style="list-style-type: none"> • Нейротичний синдром; • ниркова недостатність 	<ul style="list-style-type: none"> • Протеїнурія >0,5 г/добу (переважно альбумін)
Печінка	22	<ul style="list-style-type: none"> • Гепатомегалія без особливих дефектів при візуалізації 	<ul style="list-style-type: none"> • Підвищення ЛФ, ГГТП за відсутності інших причин
Периферична / автономна нервова система	14	<ul style="list-style-type: none"> • Симетрична висхідна периферична нейропатія; • постуральна гіпотензія; • дисфункція жовчного міхура, товстого кишківника 	<ul style="list-style-type: none"> • Нейропатичний біль, зниження температурної чутливості; • поява потензії або значне зменшення вираженості гіпертензії
М'які тканини, ортопедичні прояви	13	<ul style="list-style-type: none"> • Пурпура (періорбітальна); • макрогліосія; • «переміжна кульгавість» нижньої щелепи; • м'язова псевдогіпертрофія; • суглобові відкладення 	<ul style="list-style-type: none"> • Синдром карпального каналу
Загальні симптоми	74	<ul style="list-style-type: none"> • Мальнутриція 	<ul style="list-style-type: none"> • Безпричинна втома; • зменшення маси тіла

Примітки: BNP — brain natriuretic peptide (мозковий натрійуретичний пептид).

(15-20%) пацієнтів [5, 37, 39, 40]. Макрогліосію, симптом «плечей солдата» та синдром карпального каналу пояснюють відкладенням амілоїду в цих анатомічних утвореннях; тоді як періорбітальну пурпуру, відому також як симптом «очей енота», пов'язують з підшкірними геморагіями, що виникають внаслідок дефіциту X фактора [37, 41].

Гастроінтестинальні прояви AL-амілоїдозу

Особливостям ураження серця, нирок, м'яких тканин при AL-амілоїдозі присвячено безліч статей та оглядів, тоді як нюанси формування та клінічного ураження ШКТ розглядаються значно рідше. Нижче ми спробуємо узагальнити літературні дані, що описують характерні риси відкладення амілоїду в органах травлення.

Як правило, AL-амілоїдоз ШКТ частіше діагностують у чоловіків похилого віку [10]. За даними різних авторів, імовірність ураження органів травлення

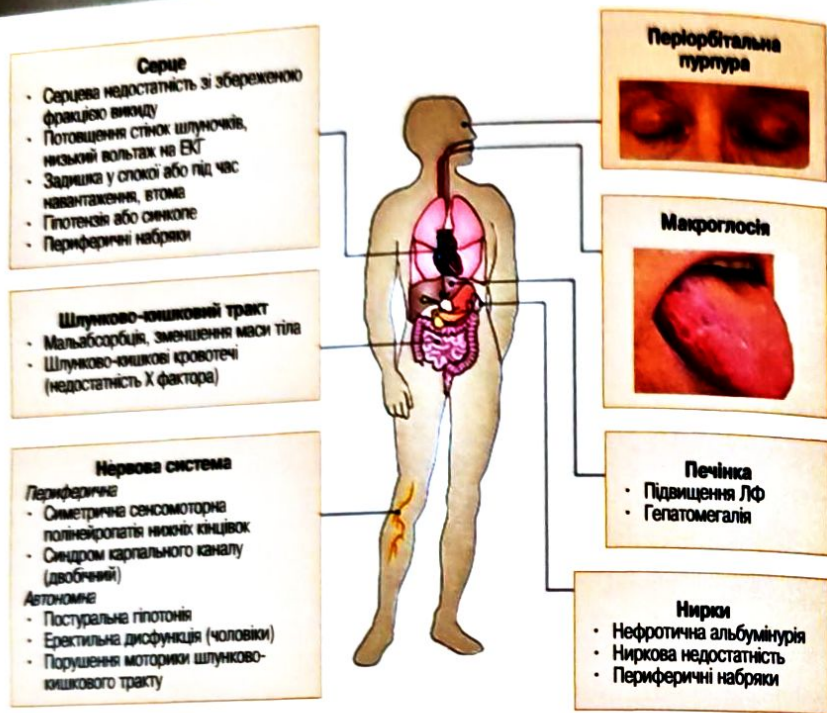


Рис. 9. Клінічні прояви AL-амілоїдозу (за G. Merlini et al., 2018 [37])

при амілоїдозі варіює від 3,3 до 22% [2, 10], при цьому в першу чергу амілоїдні депо формуються у ДПК, шлунку, товстому кишечнику [2], тоді як агрегати амілоїду в прямій кишці та стравоході виявляють значно рідше [10].

Ураження ШКТ, як правило, відбувається при AA- та AL-амілоїдозі. AL-амілоїд відкладається в м'язовому шарі слизової оболонки, спричиняючи утворення дивертикулів, поліпів, протрузій та створюючи умови для розвитку непрохідності кишечника [10]. Цей вид амілоїду також виявляють у печінці [10]. Депо AA-амілоїду визначають переважно в слизовій оболонці, де його наявність призводить до посилення контактної кровоточивості, ерозування ураженої ділянки, виникнення діареї та мальабсорбції [10]. AL- та AA-амілоїд фіксують у нервово-м'язових шарах, внутрішніх міоентеричних та субмукозних нервових сплетеннях, зовнішньому м'язовому шарі, де їх наявність обумовлює зміну перистальтичної активності, порушення моторної функції кишечника, прискорення або уповільнення проходження хімусу травним трактом [10]. За даними деяких дослідників, порушення моторики кишечника при амілоїдозі є послідовним процесом: спочатку накопичення амілоїду починається в судинній мережі, потім до патологічного процесу залучаються м'язові шари, а втрата інтерстиціальних клітин Кахаля впливає на м'язово-кишкове сплетення, провокуючи значущі порушення моторики кишечника [11].

У переліку клінічних проявів гастроінтестинального AL-амілоїдозу окреме місце посідають неспецифічні прояви (втомля, запаморочення, анорексія,

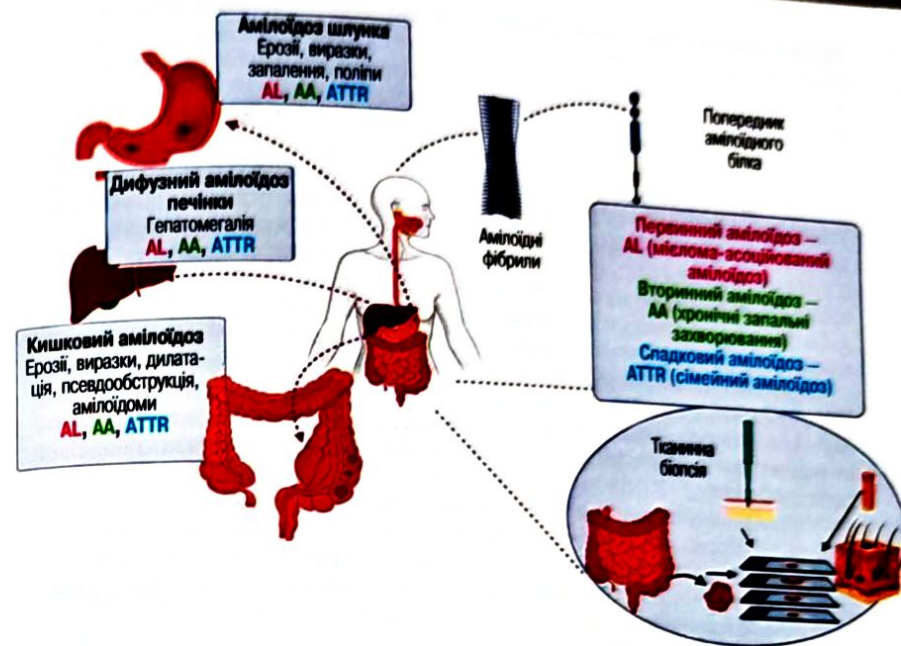


Рис. 10. Гастроінтестинальний амілоїдоз: основні симптоми і золотий стандарт діагностики (за S. Bucurica і співавт., 2024 [7])

Примітка: ATTR — transthyretin amyloidosis (транстиретиновий амілоїдоз).

зменшення маси тіла [4], діарея (34,8%) та біль у животі (30,4%) [31], іноді саме вони змушують пацієнта погодитися на проведення поглибленого лабораторного дослідження. Поширене відкладення амілоїду в ШКТ супроводжується ураженням печінки, розвитком шлунково-кишкових кровотеч та псевдопухлин, мальабсорбції, порушенням моторики ШКТ, формуванням гастропатії з втратою білка (рис. 10) [10, 52, 58]. Перелік ендоскопічних знахідок під час обстеження пацієнтів з амілоїдозом очолюють виразки (47,8%) та запалення слизової оболонки (43,5%), поліпи (26,1%), ерозії (13,0%); переважно верхніх, рідше нижніх відділів травного тракту; у таких пацієнтів часто виявляють судинні мальформації, поліпоподібні випинання, підслизові гематоми, еритему, метаплазію та дивертикули [31, 50].

Шлунково-кишкова кровотеча виникає у 57% пацієнтів з AL-амілоїдозом, джерелом кровотечі може стати практично будь-яке гастроінтестинальне депо амілоїду (амілоїдні виразки, ерозії, поліпи, гематоми), описують також множинні підслизові кровотечі з локалізацією в товстому кишечнику, шлунку [57]. Відомі випадки ішемії кишечника [10], гострої спонтанної масивної шлунково-кишкової кровотечі з верхніх [18, 27, 55, 58] та нижніх відділів ШКТ [36], а також рецидивної шлункової кровотечі [16]. У низці випадків масивна кровотеча поєднується з клінікою псевдообструкції кишечника за рахунок наявності амілоїдних поліпів, дивертикулів [52]. Амілоїдні депо в кишечнику іноді настільки візуально схожі на злоякісні новоутворення [32,

38], що часто приймається рішення про виконання лапароскопічної біопсії або проведення відкритого оперативного втручання. Описана маніфестація або проведення відкритого оперативного втручання епігастральним боєм [25, 30, AL-амілоїдозу вираженим постпрандіальним епігастральним боєм [25, 30, 50], утворенням гематоми в гепатодуоденальній зв'язці [30].

Причин виникнення мальабсорбції при амілоїдозі безліч: інфільтрація слизової оболонки кишечника, паренхіми ПЗ призводить зрештою до вторинної зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності, діареї, стеаторинної зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності, анорексії [15, реї, зменшення маси тіла, надмірного бактеріального росту, анорексії [15, 24, 33, 56, 57]. Клінічні прояви мальабсорбції найчастіше поєднуються з явищами гастропатії з втратою протеїну, в основі якої лежить втрата білка через слизову оболонку ШКТ. У такому разі в клінічній картині, крім діареї, домінуватимуть гіпопротеїнемічні набряки, асцит [2, 24, 57]. Амілоїдне ураження товстого кишечника може імітувати ЗЗК [33, 56].

Відкладення амілоїду в різних шарах травного тракту супроводжується вторинним порушенням моторної функції, починаючи з мінімально вираженої нудоти, блювання, дисфагії, здуття живота, зниження апетиту і закінчуючи розвитком гастропарезу, запору, формуванням ознак хронічної кишкової псевдообструкції [32, 38–40, 50].

У більшості випадків амілоїдоз печінки характеризується мінімальними клінічними проявами — важкістю та відчуттям тиску в правому підребер'ї. Типовими проявами амілоїдогенного ураження печінки є гепатомегалія, помірне підвищення ЛФ, білірубіну за відсутності інших причин їх зростання, іноді — гепатоспленомегалія, асцит [2, 10, 39, 40].

Діагностична дилема

Відсутність строго специфічних симптомів та різноманіття нехарактерних клінічних ознак амілоїдозу разом з рідкісністю цієї патології ускладнюють діагностичний пошук. Типові прояви системного амілоїдозу, такі як СН зі збереженою фракцією викиду, протеїнурія нефротичного генезу, органомегалія (гепатомегалія, макроглосія, збільшення слинних залоз) свідчать про прогресування хвороби та масивне ураження організму. На таких стадіях розвитку захворювання пацієнти, як правило, вже встигли пройти тривале, велике та всебічне обстеження. Червоною ниткою кризь наявні дані лабораторних обстежень проходять ознаки анемії хронічного захворювання, підвищення ЛФ, іноді — ГТП та гострофазових показників. Результати ЕКГ та ЕхоКГ, наявні в пацієнтів на руках, підтверджують явища СН, інструментальні обстеження нирок — ознаки нефротичного синдрому з хронічною нирковою недостатністю різного ступеня тяжкості, консультативні висновки свідчать про наявність периферичної полінейропатії, хронічних запальних захворювань суглобів (ревматоїдний артрит) та кишечника.

Неодноразово проведені КТ або МРТ констатують різноманітні ураження ШКТ:

- гепатомегалію або гепатоспленомегалію без порушення структури органів;
- дифузне або вузлове потовщення стінки ураженого сегмента кишечника;
- дилатацію кишечника залежно від ступеня зниження моторної функції;
- наявність рідини в розширених петлях кишечника;
- звуження просвіту кишечника внаслідок амілоїдної інфільтрації або ішемії;

- зниження тонуусу кишечника через скупчення кальцифікатів або виразки слизової оболонки;
- наявність поліпів або утворень, що імітують рак;
- втрату гаустрації, потовщення брижі, аденопатію [10, 11].

Дані візуалізаційних досліджень, що підкреслюють різноманіття та багатогранність ураження органів, можуть наштовхнути на думку про системність патологічного процесу та необхідність проведення біопсії. Однак воджується висловленням клінічної підозри на користь амілоїдозу, що, своєю чергою, знижує ймовірність використання патогістологом стандартного комплексу для виявлення амілоїду (забарвлення конго червоним з подальшою мікроскопічною візуалізацією в поляризованому світлі [15, 39–41, 45]). Підозра на амілоїдоз печінки може бути висунута на підставі ретельного аналізу всіх клінічних даних, виявлення моноклональної гамопатії неясного генезу (М-протеїн у сироватці крові та сечі), підвищення рівня ЛФ, ГТП за відсутності інших причин збільшення їх концентрації (рис. 11) [1, 15]. Наявність обґрунтованої підозри на амілоїдоз може стати підставою для проведення біопсії скупчення жирової тканини, кісткового мозку та інших органів, у тому числі ДПК, шлунка, товстого кишечника, прямої кишки, стравоходу, печінки [1, 10, 11].

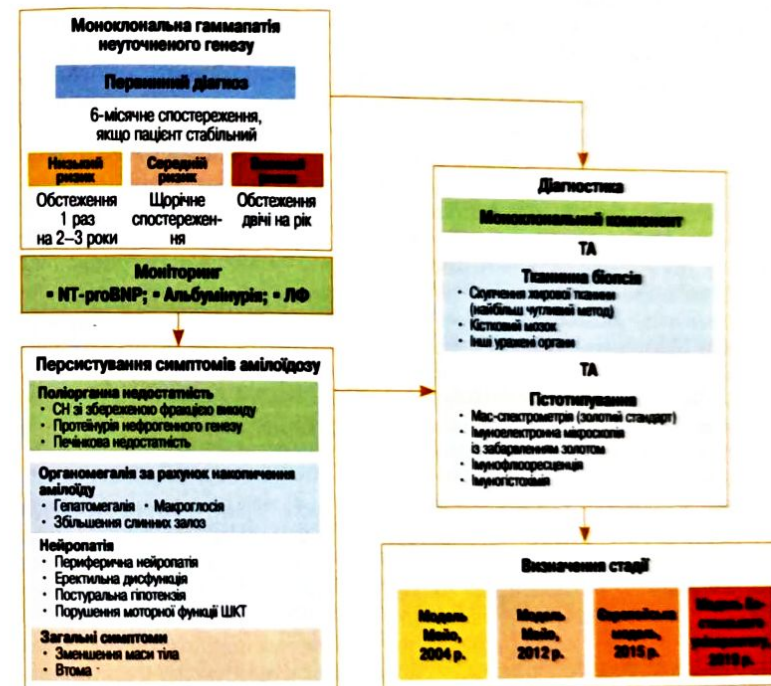


Рис. 11. Діагностичний алгоритм при підозрі на AL-амілоїдоз (за R. Al Hamed et al., 2021 [1])

Клінічна підозра в поєднанні з виявленням моноклонального компонента є підставою для виконання більш дорогих мікроскопічних досліджень: золотого стандарту — мас-спектрометрії (що передбачає лазерну мікродисекцію конго червоною-позитивних ділянок біоптатів, отриманих із парафіно-подібних блоків), імуноелектронної мікроскопії із забарвленням золотом, імунофлюоресценції та імуногістохімії [1, 39, 40].

У літературі представлено кілька алгоритмів дій за наявності підозри на системний AL-амілоїдоз, у кожному з них підкреслюється необхідність виконання біопсії ураженого органа, кісткового мозку, оскільки це один з найбільш чутливих методів [1, 15, 41].

Складність технічного виконання, висока вартість методик, що використовуються, часта незгода пацієнтів на проведення біопсії внутрішніх органів стали причинами для пошуку нових достовірних неінвазивних або малоінвазивних способів діагностики амілоїдозу. Експерти Клініки Мейо в оновлених рекомендаціях щодо діагностики та лікування AL-амілоїдозу підкреслюють, що як початковий метод дослідження слід використовувати малоінвазивну біопсію підшкірно-жирової клітковини [39, 40]. Ця рекомендація сформульована з урахуванням високої інформативності панч-біопсії шкіри, у ході якої отримують стовпчик тканини епідермісу, дерми та підшкірно-жирової клітковини: чутливість цієї методики в діагностиці AL-амілоїдозу становить 64% (95% довірчий інтервал (ДІ) 35–87%), специфічність — 100% (95% ДІ 81–100%); при проведенні глибокої біопсії із зануренням скальпеля на глибину більше 10 мм чутливість методики зростає до 100% (95% ДІ 54–100%) [63]. Серед переваг цієї процедури — низька частота розвитку кровотеч, що дозволяє використовувати такий метод у пацієнтів з геморагічним синдромом та порушенням згортання крові [14, 63].

Обговорюється також можливість використання неінвазивних візуалізаційних методів дослідження в діагностиці AL-амілоїдозу: встановлено, що проведення позитронно-емісійної томографії, КТ з ¹⁸F-флорбетабеном дозволяє діагностувати амілоїдоз серця, шлунка, язика зі 100% точністю, нирок — з 50% точністю [51]. Дослідники вважають, що позитронно-емісійна томографія / КТ з ¹⁸F-флорбетабеном дозволять у майбутньому замінити гістологічне дослідження в діагностиці амілоїдозу, однак цей метод не можна використовувати для виявлення відкладень амілоїду в стравоході, печінці та товстому кишечнику, оскільки діагностична точність цієї методики не відрізняється від нуля [51]. Небіопсійний діагноз системного амілоїдозу вже став реальністю для іншої форми захворювання — транстиретин-амілоїдної кардіоміопатії, яку успішно діагностують за допомогою кардіосцинтиграфії з технецієм-99m [23].

Лікування

Протягом останніх 5 років опубліковано кілька практичних настанов щодо діагностики та лікування AL-амілоїдозу [17, 28, 39, 47, 61, 62]. Серед низки міжнародних спільнот, які підготували погоджувальні документи, слід особливо відзначити рекомендації експертів Клініки Мейо, які спочатку розробили дві прогностичні моделі (Mayo model, 2004 і 2012 р.) для визначення стадії та прогнозу захворювання на підставі виявлення кардіальних маркерів (тропонін, NT-proBNP, dFLC — різниці між кількістю залучених і незалучених легких ланцюгів імуноглобулінів), а потім у 2021 р. представили оновлені консенсусні положення щодо стратифікації ризику та проведення ризик-адаптованої терапії у пацієнтів з AL-амілоїдозом [39, 40]. Згідно із

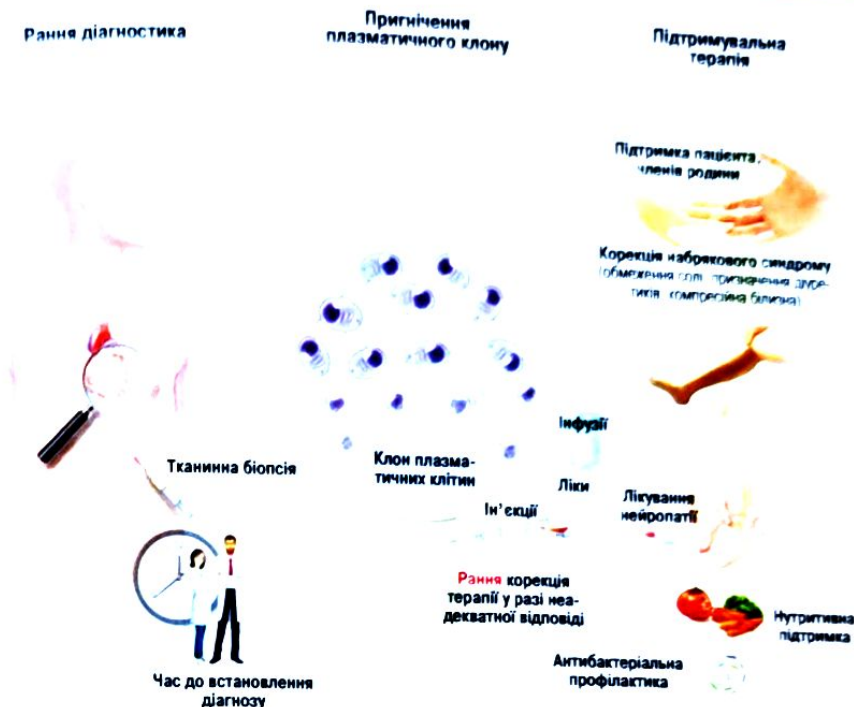


Рис. 12. «Стовпи» поліпшення виживаності пацієнтів із системним AL-амілоїдозом (за E. Muchtar et al., 2020 [39])

цим документом, фахівці виділяють три «стовпи» в поліпшенні виживаності хворих із системним AL-амілоїдозом (рис. 12) [39].

До першого стовпа експерти віднесли ранню діагностику за рахунок своєчасного виконання біопсії уражених органів: за даними E. Muchtar та співавторів, на формулювання обґрунтованої клінічної підозри та подальше гістологічне підтвердження діагнозу AL-амілоїдозу необхідно в середньому 3–6 міс [39]. Одним з можливих пояснень такого прискорення діагностики є рутинне проведення біопсії нирок у пацієнтів з протеїнурією. На жаль, повний цикл діагностики AL-амілоїдозу за 6 міс від моменту появи симптомів у нашій країні можна швидше віднести до рідкісних винятків, ніж до звичайної практики з різних причин, про які ми вже згадували вище.

Другим «стовпом» експерти Клініки Мейо назвали пригнічення проліферації клоу плазматичних клітин за допомогою системної терапії, що дозволяє зменшити продукцію цитотоксичних легких ланцюгів імуноглобулінів та ураження органів-мішеней [39]. У погоджувальному документі підкреслюється необхідність негайного призначення специфічної терапії всім пацієнтам з AL-амілоїдозом. Протягом багатьох років лікування хворих із цією патологією було винятково хімотерапевтичним, на сьогодні, крім

застосування високодозової хіміотерапії, низці пацієнтів пропонується проведення аутологічної трансплантації стовбурових клітин (АТСК) [28, 39, 40, 61, 62]. Залежно від можливості виконання АТСК передбачається використання двох схем терапії, заснованих на застосуванні даратумумабу, циклофосфаміду, бортезомібу, дексаметазону з / без додаткового прийому мелфалану. Метою лікування є досягнення повної гематологічної відповіді, яка визначається як негативні результати імунофіксації сечі та сироватки крові, або доброї гематологічної відповіді, позиціонованої як значення dFLC менше 40 мг/л [28, 39, 40, 61, 62]. Крім контролю гематологічних показників, враховується відповідь основних органів-мішеней: серця, нирок та печінки; остання визначається як зниження рівня ЛФ на 50% або зменшення розміру печінки за даними візуалізаційних досліджень мінімум на 2 см [39, 40, 61, 62]. У розглянутих спеціалізованих настановах наводяться сучасні схеми лікування пацієнтів з рефрактерними формами AL-амілоїдозу, а також рецидивами захворювання [28, 35, 39, 40, 61, 62], основою яких є даратумумаб [28, 39, 40, 61, 62], препарат, що застосовується при множинній мієломі та є моноклональним антитілом проти плазматичних клітин [42, 43]. Крім моноклональних антитіл, для зменшення синтезу легких ланцюгів призначають інгібітори протеасом (бортезоміб, іксазомиб та ін.), з метою гальмування синтезу амілоїдних фібрил використовують доксициклін, розробляються нові препарати для видалення депо легких ланцюгів з органів-мішеней (рис. 13). Водночас при загальному тяжкому стані, літньому віці (більше 70 років), наявності виражених клінічних ознак ураження серця, ортостатичної гіпотензії, діареї, шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі проведення високодозової хіміотерапії не рекомендується [44, 59, 60].

Симптоматична терапія названа третім «стовпом» лікування осіб з AL-амілоїдозом, її призначають, виходячи з домінантного ураження органів-мішеней, одночасно з наданням психосоціальної допомоги як самому пацієнту, так і членам його сім'ї [35, 39, 40]. У разі переважання гастроінтестинальних проявів захворювання додатково застосовують симптоматичні засоби, спрямовані на купірування провідного симптому (інгібітори протонної помпи, антибіотики, протигрибкові препарати); за наявності холестазу можуть використовуватися гепатопротектори з антихолестатичною дією [43, 44]. Виразений геморагічний синдром є показанням для призначення транексамової кислоти та інших кровоспинних засобів [4].

Доцільність виконання трансплантації серця, нирок розглядається у пацієнтів з доброю або повною гематологічною відповіддю на тлі вираженої СН та ниркової недостатності. Водночас ТП при системному AL-амілоїдозі не проводиться [39, 40].

На сьогодні кілька всесвітньо відомих міжнародних організацій — Американська колегія кардіологів (American College of Cardiology — ACC), Європейська гематологічна асоціація (European Hematology Association — EHA) у співдружності з Міжнародним товариством амілоїдозу (International Society for Amyloidosis — ISA), Японське циркуляторне товариство, Канадське кардіологічне товариство (Canadian Cardiovascular Society — CCS) — розробили та представили спеціалізовані рекомендації щодо лікування пацієнтів з амілоїдозом, переважно — кардіальним [13, 28, 61, 62]. Хіміотерапія при системному AL-амілоїдозі в Європі регулюється настановою, підготовленою Європейською гематологічною асоціацією разом з Міжнародним

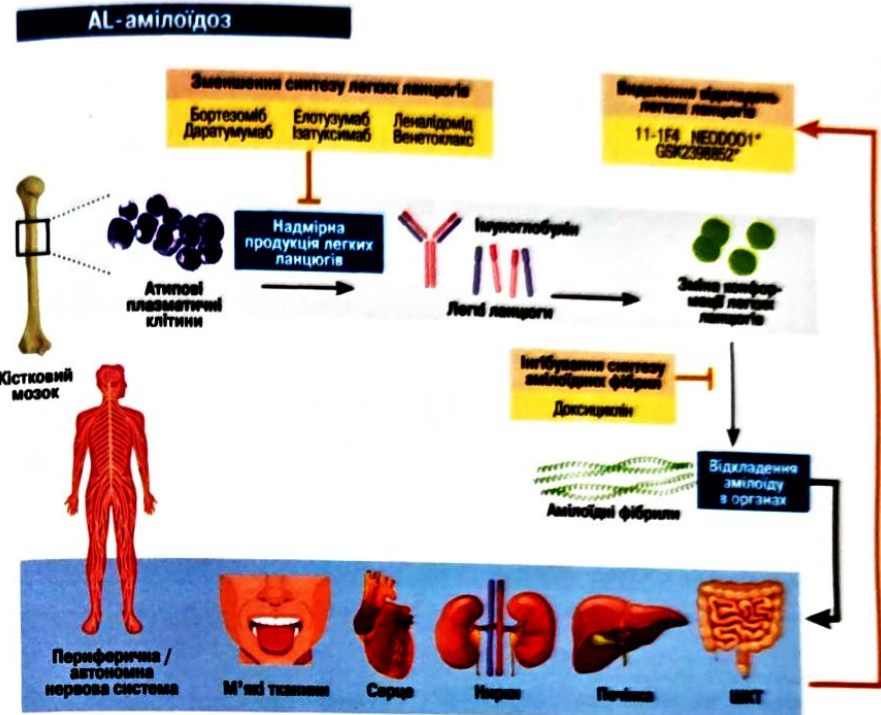


Рис. 13. Механізми дії нових препаратів для лікування пацієнтів з AL-амілоїдозом (за K. Zhang et al., 2019 [65])

товариством амілоїдозу [61]. У кожній зі згаданих настанов підкреслюється, що мета лікування пацієнтів з AL-амілоїдозом полягає в досягненні повної гематологічної відповіді, а як оптимальна схема терапії для осіб, які ще не отримували хіміотерапію, називається комбінація Dara-CyVorD (даратумумаб, циклофосфамід, бортезоміб, дексаметазон) [61, 62]. Ми не ставимо собі за мету докладно розглядати хіміотерапію, яка застосовується при системному AL-амілоїдозі, але зазначимо, що ефективність лікування оцінюється не лише за допомогою гематологічної відповіді, а й з урахуванням функціональних проб печінки, рівня NT-proBNP та ступеня протеїнурії. Гепатологічну відповідь констатують за умови зниження початкового рівня ЛФ на 50% та зменшення розміру печінки за даними рентгенологічного дослідження щонайменше на 2 см [61]. Водночас зростання ЛФ на 50% вище мінімального значення трактується як гепатологічне прогресування [61]. Зазначимо, що американська настанова також містить положення, яке регламентує основи симптоматичної терапії при гастроінтестинальному амілоїдозі (рис. 14).

Слід підкреслити, що системне лікування за допомогою антиплазматичної терапії в поєднанні з підтримувальними інтервенціями, спрямованими на усунення вторинної дисфункції органів або органної недостатності, показано лише при системному AL-амілоїдозі. Винятком є локалізований

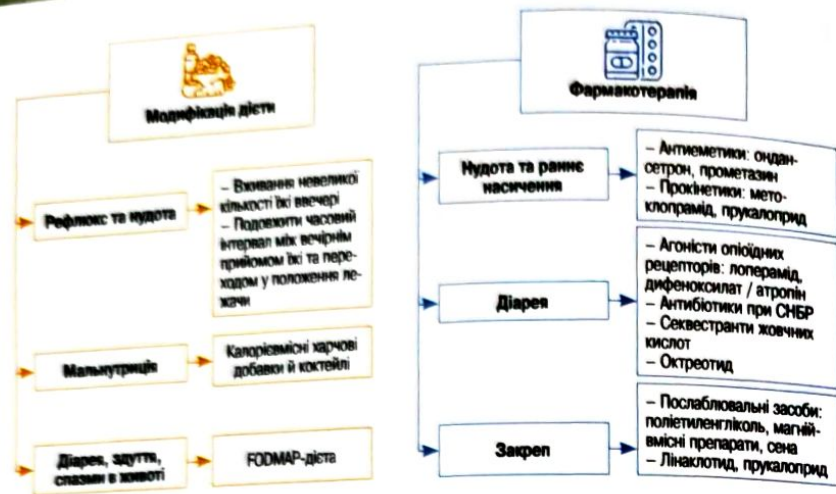


Рис. 14. Положення Експертного консенсусу ACC (2023 р.) щодо мультидисциплінарного ведення пацієнтів з амілоїдозом: корекція гастроінтестинальних проявів [62]

Примітка: СНБР — синдром надлишкового бактеріального росту.

AL-амілоїдоз, який зазвичай вражає один орган, наприклад легені, частину кишечника, верхні дихальні шляхи, шкіру, при цьому в плазмі крові відсутній моноклональний білок, а в кістковому мозку — клональні плазматичні клітини [6]. Локалізований AL-амілоїдоз не є показанням для призначення системної терапії, оскільки довгостроковий прогноз є сприятливим [62] і перебіг такої патології не ускладнюється трансформацією в системний AL-амілоїдоз. Пацієнтам з локалізованим AL-амілоїдозом, як правило, проводять резекцію патологічного вогнища [6, 62].

Прогноз

AL-амілоїдоз характеризується безперервно прогресуючим перебігом, при цьому прогноз захворювання залежить від його стадії, ступеня залучення органів-мішеней, наявності супутньої патології [1, 12].

На сьогодні прогнозування перебігу AL-амілоїдозу проводять за допомогою однієї з чотирьох спеціально розроблених систем — моделей Мейо (2004 і 2012 р.), Європейської моделі (2015 р.), моделі Бостонського університету (Boston University, 2019 р.) (див. рис. 11) [1, 12]. На відміну від трьох початково розроблених моделей, Бостонська шкала заснована на визначенні лише двох показників: тропоніну Т та мозкового натрійуретичного пептиду [34].

За даними експертів Клініки Мейо, 5-річна виживаність у пацієнтів з AL-амілоїдозом становить 7%, 10-річна — лише 1%; при цьому найнижчу тривалість життя слід очікувати при тяжкій СН та ортостатичній артеріальній гіпотензії [39, 40]. Несприятливий прогноз при AL-амілоїдозі констатують за умови підвищення рівня тропоніну вище 0,07, повторних епізодів синкопе, потовщення міжшлуночкової перегородки більше 15 мм, низького

систоличного артеріального тиску (менше 90 мм рт. ст.), неконтрольованого перебігу хронічної СН [39].

ОСТАТОЧНИЙ ДІАГНОЗ ТА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТКИ

Підтвердити попередній діагноз дозволили результати патогістологічного дослідження печінки (рис. 15) та ДПК (рис. 16). У ході патоморфологічного вивчення трепанобіоптату печінки, виконаного професором О. О. Дядик (див. рис. 15), виявлено ознаки порушення архітекtonіки за рахунок вираженого дифузного відкладення гомогенних еозинофільних мас у стромі, вони заміщають паренхіму печінки, спостерігається виражена

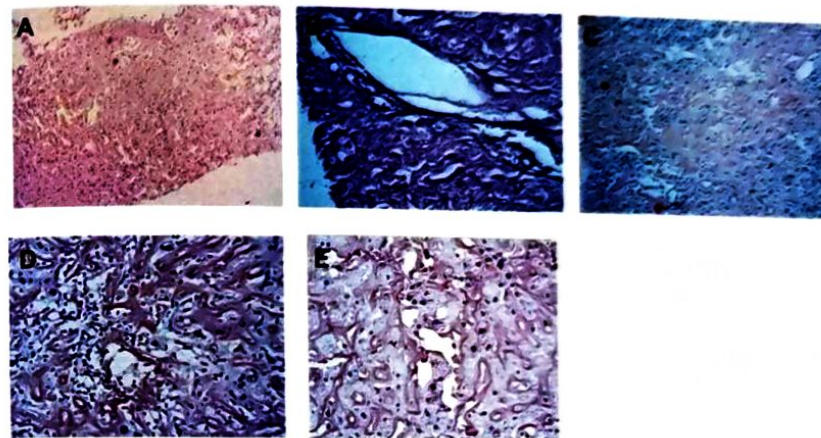


Рис. 15. Патогістологічне дослідження трепанобіоптату печінки пацієнтки У: А — у трепанобіоптаті печінки порушення архітекtonіки за рахунок вираженого дифузного відкладення гомогенних еозинофільних мас у стромі, виражена атрофія та дегенеративні зміни гепатоцитів; В — нерівномірне виражене розширення порталних трактів, слабо виражена вогнищева лімфогістіоцитарна інфільтрація вздовж порталних трактів; периваскулярний, перидуктальний фіброз; атрофія жовчних проток; у судинах склероз; С — позитивне забарвлення — маси червоно-цегляного кольору розташовуються дифузно у стромі, у стінках судин різного калібру; D — імуногістохімічне дослідження з κ-легкими ланцюгами імуноглобуліну; позитивна експресія κ-легких ланцюгів імуноглобуліну відзначається дифузно у стромі, у стінках судин, у зоні розростання сполучної тканини, у ділянках відкладення гомогенних мас; E — імуногістохімічне дослідження з λ-легкими ланцюгами імуноглобуліну; відзначається дифузна позитивна експресія λ-легких ланцюгів імуноглобуліну у стромі, у стінках судин, у зоні розростання сполучної тканини у ділянках відкладення гомогенних мас. Забарвлення гематоксиліном та еозином: А; PAS-реакція: В; забарвлення конго червоним: С. Збільшення ×50: А; збільшення ×200: В, D, E; збільшення ×100: С

атрофія та дегенеративні й некротизовані зміни, окремі — з ознаками апоптозу. Сформульований висновок підтвердив AL-амілоїдоз печінки з переважанням експресії λ - та κ -легких ланцюгів імуноглобуліну, слабо вираженою вогнищевою експресією AA-амілоїду на тлі ознак хронічного гепатиту з проявами незначної активності, вираженими хронічними змінами, індекс гістологічної активності за Knodell — 8; фіброз за Knodell — 3, за шкалою METAVIR — 3.

При патогістологічному дослідженні ДПК: у слизовій оболонці структура збережена, набряк, вогнищева атрофія залоз, внутрішньоепітеліальні лімфоцити та нейтрофільні лейкоцити, в окремих залозах криптит, вогнищева плоскоклітинна метаплазія — клітинна запальна інфільтрація з домішкою поліморфно-ядерних лейкоцитів, вогнищево — еозинофілів та моноцитів; в одному з фрагментів — картина залозистого поліпа (рис. 16, А). У зоні власної пластинки спостерігається нерівномірне потовщення за рахунок відкладення гомогенізованих еозинофільних мас, ділянок склерозування, судини мікроциркуляторного русла розширені, повнокровні, при забарвленні конго

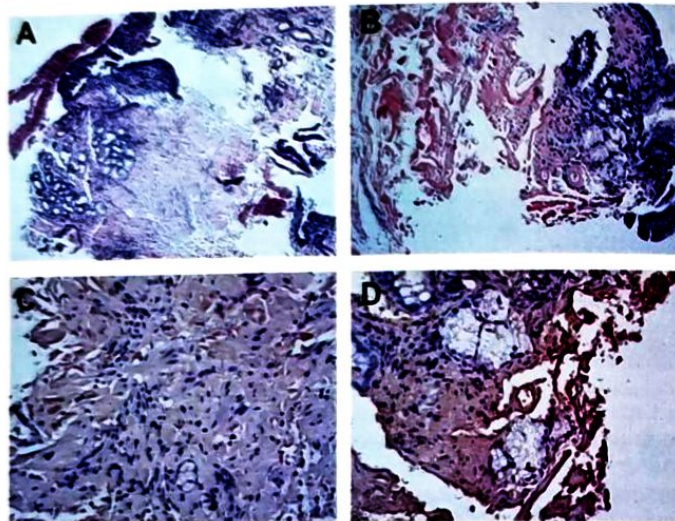


Рис. 16. Патогістологічне дослідження поліпозного розростання слизової оболонки ДПК пацієнтки У.: А — ознаки хронічного дуоденіту; фрагмент залозистого поліпа; у зоні власної пластинки різке нерівномірне потовщення за рахунок відкладення гомогенізованих еозинофільних мас, ділянок склерозування; В — позитивні червоно-цегляного кольору маси у стромі, у зоні власної пластинки, у стінках судин різного калібру; С — імуногістохімічне дослідження з AA-амілоїдом; негативна експресія AA-типу амілоїду у стромі, у зоні власної пластинки, у стінках судин, поодинокі позитивні клітини; D — імуногістохімічне дослідження з κ -легкими ланцюгами імуноглобуліну; позитивна експресія κ -легких ланцюгів імуноглобуліну в стромі, у зоні власної пластинки, у ділянках відкладення гомогенних мас, у стінках судин. Забарвлення гематоксиліном та еозином; А; забарвлення конго червоним; В. Збільшення $\times 50$; А; збільшення $\times 100$; В, С; збільшення $\times 200$; D

червоним — позитивні червоно-цегляного кольору маси спостерігаються вогнищево у стінках судин різного калібру (рис. 16, В). При імуногістохімічному дослідженні проведено фенотипування амілоїду: AA-амілоїд — переліну — позитивна експресія у стромі, у зоні власної пластинки в ділянках відкладення гомогенних мас, у стінках судин (рис. 16, D). Патогістологом (професор О. О. Дядик) сформульовано наступний патоморфологічний діагноз: дані патоморфологічного, гістохімічного, імуногістохімічного дослідження свідчать про наявність амілоїдозу типу AL з переважанням експресії λ - та κ -легких ланцюгів імуноглобуліну, слабо вираженою вогнищевою експресією AA-амілоїду. Відмічається хронічний дуоденіт з вираженою активністю, залозистий поліп з дисплазією епітелію легкого ступеня.

На підставі отриманих даних з урахуванням сучасних підходів до діагностики гастроінтестинального амілоїдозу [13, 22, 29, 39] встановлено *остаточний діагноз*.

Основний діагноз. Первинний системний AL-амілоїдоз: гастроінтестинальний AL-амілоїдоз з ураженням печінки, шлунка, кишечника (підтверджений гістологічно, імуногістохімічно) з домінуванням синдрому внутрішньопечінкового холестазу, діареї; AL-амілоїдоз серця (ремоделювання міокарда за даними ЕхоКГ, підвищення NT-proBNP), середнього ступеня тяжкості, стадія I.

Ускладнення. Амілоїдоз-асоційована виразка цибулини ДПК, що ускладнилася шлунково-кишковою кровотечею (купіровано консервативно), поліподібне відкладення AL-амілоїду в ретробульбарному відділі ДПК.

Супутній діагноз. Хронічний некалькульозний холецистит. ХП з порушенням зовнішньосекреторної функції ПЗ. Вторинна анемія хронічного захворювання легкого ступеня тяжкості. Гіпертонічна хвороба II стадії, II ступеня, ризик 3. СН I стадії.

Незважаючи на те що пацієнтці не було виконано фекальний еластазний тест, ми вирішили вказати в діагнозі зовнішньосекреторну недостатність ПЗ. При рідких випорожненнях було б отримано непереконливі (помилкові) результати еластазного тесту, а клінічні прояви (зменшення маси тіла, діарея) свідчать про панкреатичну недостатність поряд з можливим зв'язком цих симптомів з ураженням тонкої кишки.

Пацієнтка консультована гематологом, яким виключено множинну мієлому та призначено лікування із застосуванням мелфалану (0,22 мг/кг/добу) та дексаметазону (40 мг/добу) протягом 5 днів [19, 39, 43, 44]. Несприятливих реакцій зафіксовано не було. Переносимість лікування оцінена як добра, тому хворій рекомендовано продовжити прийом призначеної терапії з 1-го по 5-й день 30-денного циклу. Також пацієнтка отримувала супутню терапію — антигіпертензивну, дезінтоксикаційну, кардіо-, гепато- та гастропротекторну, препарати заліза. На тлі лікування загальний стан її покращився, перестали турбувати кардіальні та гастроінтестинальні порушення, відзначалася позитивна динаміка в лабораторних даних: нормалізувалися гострофазові показники, знизилися рівні NT-proBNP, ревматоїдного фактора, ГТТ, ЛФ.

Протягом багатьох років для цієї групи пацієнтів стандартом лікування був мелфалан у поєднанні з дексаметазоном [46, 48]. Як

альтернатива мелфалану можливе призначення алкілувального агента циклофосфаміду. На сьогодні, згідно із чинними стандартами ведення пацієнтів з AL-амілоїдозом, нашій пацієнтці варто було б призначити іншу схему терапії — Dara-CyVorD (даратумумаб, циклофосфамід, бортезоміб, дексаметазон) [59–62]. Однак використання цієї комбінації в нашій країні поки що є неможливим у зв'язку з відсутністю реєстрації даратумумабу на вітчизняному фармацевтичному ринку; враховуючи цей факт, оптимальним можна вважати застосування схеми CyVorD (циклофосфамід, бортезоміб, дексаметазон). У разі її недостатнього ефекту можна було б розглянути можливість проведення АТСК [59–62].

На завершення наводимо основоположні дані щодо гастроінтестинального амілоїдозу.

КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ

- Особливий фібрилярний білок амілоїд необхідний організму для зберігання поліпептидних гормонів, формування пам'яті; накопичення «патологічного» амілоїду пов'язане з розвитком нейродегенеративних захворювань, системного амілоїдозу з ураженням печінки, шлунка, кишечника, серця, нирок, м'яких тканин.
- Гастроінтестинальний амілоїдоз клінічно може мати безсимптомний перебіг або маніфестувати різними проявами: ерозивно-виразковими ураженнями слизової оболонки ШКТ, шлунково-кишковими кровотечами, формуванням поліпозних та / або пухлинподібних утворень, гепатомегалією, внутрішньопечінковим холестазом, діареєю.
- Діагностика амілоїдозу ґрунтується на виявленні білка-амілоїду в досліджуваних тканинах за допомогою гістологічного, імуногістохімічного досліджень біоптатів.
- Лікування при системному амілоїдозі базується на пригніченні проліферації клону плазматичних клітин за допомогою системної терапії; у якості терапії 1-ї лінії, як правило, використовується комбінація даратумумабу, циклофосфаміду, бортезомібу, дексаметазону, у разі недостатньої її ефективності показане проведення АТСК.
- Симптоматичне лікування при гастроінтестинальному амілоїдозі спрямоване на корекцію домінуючої шлунково-кишкової симптоматики.
- Ефективність системної терапії у пацієнтів з AL-амілоїдозом оцінюється не лише за допомогою гематологічної відповіді, а й з урахуванням функціональних проб печінки, рівня NT-proBNP та ступеня протеїнурії.
- Гепатологічну відповідь на призначену хіміотерапію констатують за умови зниження початкового рівня ЛФ на 50% та зменшення розміру печінки за даними рентгенологічного дослідження щонайменше на 2 см.
- Прогноз при системному AL-амілоїдозі несприятливий: 5-річна виживаність у таких пацієнтів становить 7%, 10-річна — лише 1%.
- При локальному амілоїдозі немає потреби в проведенні системної терапії, оскільки він характеризується сприятливим прогнозом.

Список використаної літератури

1. 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. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00486-4>.
2. Almushait Y. B., Syed F., Abbasi S. U. et al. *Gastrointestinal amyloidosis: a case report and review of literature.* J Surg Case Rep. 2021; 2021(4): rjab093. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjab093>.
3. *Amyloidosis: AL (Light Chain).* <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15718-amyloidosis-al-amyloid-light-chain>.
4. 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. <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02811-x>.
5. Benson M. D., Buxbaum J. N., Eisenberg D. et al. *Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee.* Amyloid. 2020; 27(4): 217–222. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1835263>.
6. Bou Zerdan M., Nasr L., Khalid F. et al. *Systemic AL amyloidosis: current approach and future direction.* Oncotarget. 2023; 14: 384–394. doi: 10.18632/oncotarget.28415.
7. Bucurica S., Nancoff A. S., Moraru M. et al. *Digestive amyloidosis trends: clinical, pathological, and imaging characteristics.* Biomedicines. 2024; 12(11): 2630. doi: 10.3390/biomedicines12112630.
8. Bustamante J. G., Zaidi S. R. *Amyloidosis.* In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470285/>.
9. D'Aguanno V., Ralli M., Artico M. et al. *Systemic amyloidosis: a contemporary overview.* Clin Rev Allergy Immunol. 2020; 59(3): 304–322. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08759-4>.
10. Dahiya D. S., Kichloo A., Singh J. et al. *Gastrointestinal amyloidosis: A focused review.* World J Gastrointest Endosc. 2021; 13(1): 1–12. <https://doi.org/10.4253/wjge.v13.i1.1>.
11. den Braber-Yrnker M., Heijker S., Lammens M. et al. *Intestinal involvement in amyloidosis is a sequential process.* Neurogastroenterol Motil. 2018; 30(12): e13469. <https://doi.org/10.1111/nmo.13469>.
12. Dittrich T., Kimmich C., Hegenbart U. et al. *Prognosis and staging of AL amyloidosis.* Acta Haematol. 2020; 143(4): 388–400. <https://doi.org/10.1159/000508287>.
13. Fine N. M., Davis M. K., Anderson K. et al. *Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis.* Can J Cardiol. 2020; 36(3): 322–334. doi: 10.1016/j.cjca.2019.12.034.
14. Foti R., Leonardi R., Fichera G. et al. *Scleredema of Buschke, contributo casistico [Buschke Scleredema, case report].* Reumatismo. 2018; 58(4): 310–3. Italian. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2006.310>.
15. Fotiou D., Dimopoulos M. A., Kastritis E. *Systemic AL amyloidosis: Current approaches to diagnosis and management.* Hemasphere. 2020; 4(4): e454. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000454>.
16. 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. <https://doi.org/10.1055/s-0043-120924>.
17. 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. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0209-7>.
18. Gehring S., Stathopoulos P., Denzer U. *Upper gastrointestinal bleeding: hemoclips do not always solve the problem.* Gastroenterology. 2021; 160(7): e12–e13. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.052>.
19. Gertz M. A. *Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2024 update on diagnosis, prognosis, and treatment.* Am J Hematol. 2024 Feb; 99(2): 309–324. doi: 10.1002/ajh.27177.
20. Ghahghaei A., Faridi N. *Biomedical science and engineering.* 2009; 2: 345–358. <https://doi.org/10.4236/jbise.2009.25050>.
21. Ghazaleh S., Hindupur A., Nehme C. et al. *Gastric amyloidosis in a patient with dysphagia.* Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2021; 14(2): 178–180.
22. Gillmore J. D., Wechalekar A., Bird J. et al. *BCSH Committee. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis.* Br J Haematol. 2015; 168(2): 207–218. <https://doi.org/10.1111/bjh.13156>.

23. Hanna M., Ruberg F. L., Maurer M. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.022>.
24. Hasib Sidiqi M., Gertz M. A. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. *Blood Cancer J*. 2021; 11(5): 90. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00483-7>.
25. 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. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227550>.
26. Karamanos T. K., Kalverda A. P., Thompson G. et al. Mechanisms of amyloid formation revealed by solution NMR. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*. 2015; 88–89: 86–104. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2015.05.002>.
27. Kiryukhin A. P., Pavlov P. V., Tertychnyy A. 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. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.169>.
28. Kitaoka H., Izumi C., Izumiya Y. et al. JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Circ J*. 2020; 84(9): 1610–1671. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0110.
29. Kittleson M. M., Maurer M. S., Ambardekar A. et al. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Cardiac amyloidosis: Evolving diagnosis and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 142(1): e7–e22. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>.
30. 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. <https://doi.org/10.1111/jgh.14744>.
31. Krauß L. U., Schmid S., Mester P. et al. Clinical, endoscopic, and histopathologic observations in gastrointestinal amyloidosis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2023; 32(4): 497–506. doi: 10.15403/jgld-5107.
32. Kuroki Y., Kimura K., Harimoto K. et al. A case of primary retroperitoneal amyloidoma resected laparoscopically. *Urol Case Rep*. 2021; 38: 101711. <https://doi.org/10.1016/j.eurc.2021.101711>.
33. Lee B. S., Chudasama Y., Chen A. 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. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000289>.
34. Lilliness B., Ruberg F. L., Mussiwelli R. et al. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood*. 2019; 133(3): 215–223. doi: 10.1182/blood-2018-06-858951.
35. Locke M., Nieto M. AL amyloidosis: current treatment and outcomes. *Adv Hematol*. 2025; 2025: 7280805. doi: 10.1155/ah/7280805.
36. Lucas Ramos J., Abadía Barrio M., Pezzella 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. <https://doi.org/10.17235/reed.2019.5973/2018>.
37. Merlini G., Dispenzieri A., Sanchoawala V. et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1): 38. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0034-3>.
38. Mohan S., Graziano E., Campbell J. et al. Unusual case of amyloidosis presenting as a jejunal mass. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(5): e240226. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-240226>.
39. Muchtar E., Dispenzieri A., Gertz M. 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. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.03.012>.
40. 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. <https://doi.org/10.1111/joim.13169>.
41. 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. https://doi.org/10.1007/978-3-319-19294-9_2.
42. Palladini G., Milani P., Malavasi F. et al. Daratumumab in the treatment of light-chain (AL) amyloidosis. *Cells*. 2021; 10(3): 545. <https://doi.org/10.3390/cells10030545>.
43. Palladini G., Milani P., Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020; 2020(1): 363–371. <https://doi.org/10.1182/hematology.202006913>.
44. Palladini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood*. 2020; 136(23): 2620–2627. <https://doi.org/10.1182/blood.202006913>.
45. Pedro L., Pinho R., Marques N. Amyloidosis — A review. *Trends Med*. 2019; 19: 1–6. <https://doi.org/10.15761/TIM.1000206>.

46. Picken M. M. The pathology of amyloidosis in classification. *A review. Acta Haematol*. 2020; 143(4): 322–334. <https://doi.org/10.1159/000506696>.
47. Pascuals-Martínez 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 Esp Geriatr Gerontol*. 2021; 78(1): 74–82. (Spanish). <https://doi.org/10.31053/1853-9605.v78.n1.30824>.
48. Rowe K., Pankov J., Nehme F. et al. Gastrointestinal amyloidosis. *Review of the literature. Cureus*. 2017; 9(5): e12228. <https://doi.org/10.7755/cureus.12228>.
49. Rutten K. H. G., Raymakers R., Minnema M. Transformation from amyloid light chain amyloidosis to symptomatic multiple myeloma. *Neth J Med*. 2018; 75(5): 249–250.
50. Sanchoawala V. Systemic light chain amyloidosis. *N Engl J Med*. 2024; 390(24): 2295–2307. doi: 10.1056/NEJMra2304088.
51. 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. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002899>.
52. 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. <https://doi.org/10.1007/s12328-018-00929-9>.
53. 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. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00385-0>.
54. Stroo E., Koopman M., Nollen E. et al. Cellular regulation of amyloid formation in aging and disease. *Front Neurosci*. 2017; 11: 64. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00064>.
55. Sundaram S., Rathod R. Gastric amyloidosis causing nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *ACG Case Rep J*. 2019; 6(5): 3–4. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000066>.
56. Swaminathan R., Igbinedion S., Pandit S. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis involving the Large Intestine. *ACG Case Rep J*. 2021; 8(5): e00578. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000578>.
57. Talar-Wojnarowska R., Jamrozik K. Intestinal amyloidosis: Clinical manifestations and diagnostic challenge. *Adv Clin Exp Med*. 2021; 30(5): 563–570. <https://doi.org/10.17219/acem/133521>.
58. 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. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.09.046>.
59. Tarakji R., Martin P., Perreault G. Amyloidosis and the Liver. *Clin Liver Dis*. 2025; 29(3): 371–384. doi: 10.1016/j.cld.2025.03.007.
60. Ubara Y., Kono K., Hoshino J. et al. Trend of treatment strategy for amyloid light-chain amyloidosis: a single center experience. *Clin Exp Nephrol*. 2025; 29(11): 1503–1514. doi: 10.1007/s10157-025-02696-7.
61. Wechalekar A. D., Cibeira M. T., Gibbs S. et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis. *EHA-ISA working group. Amyloid*. 2023; 30(1): 3–17. doi: 10.1080/13506129.2022.2093635.
62. Writing Committee; Kittleson M., Ruberg F. et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 81(11): 1076–1126. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.022.
63. Wu B., Pak D. M., Smith K. et al. Utility of abdominal skin punch biopsy for detecting systemic amyloidosis. *J Cutan Pathol*. 2021; 48(11): 1342–1346. <https://doi.org/10.1111/cup.14070>.
64. Zhang D., Makhni M. C., Kang J. et al. Orthopaedic manifestations of amyloidosis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2021; 29(10): e488–e496. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-20-01146>.
65. Zhang K. W., Stockerl-Goldstein K. E., Lenihan D. Emerging therapeutics for the treatment of light chain and transthyretin amyloidosis. *JACC Basic Transl Sci*. 2019; 4(3): 438–448. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2019.02.002>.

Наукове видання

ГУБЕРГРІЦ Наталія Борисівна
БЕЛЯЄВА Надія Володимирівна

«ГЕПАТОЛОГІЯ: СКЛАДНІ ХВОРИ»

**За загальною редакцією професора,
доктора медичних наук Н. Б. Губергриц**

Керівник проекту — Олена Труш
Медичний редактор — Тетяна Можина
Літературний редактор — Аліна Сікало
Перекладач — Сіма Шнейдерович
Комп'ютерна верстка — Михайло Нестеренко
Дизайн обкладинки — Надія Беляєва

Підписано до друку 26.04.2026. Формат 60×90/16
Друк офсетний. Папір крейдований 80 г/м²
Гарнітура Pragmatica C. Ум. друк. арк. 23,25.
Зам. № 020-03-2026
Ціна договірна. Наклад 1000 екз.

Видавець: ТОВ «НВП «Інтерсервіс»,
Київ, вул. Бориспільська, 9а,
Свідоцтво: серія ДК № 3534 від 24.07.2009 р.

Виготовлювач:
ТОВ «РедБіз Лабораторія медичного бізнеса»
08292, Україна, м. Буча, вул. Центральна, 33В, кв. 144.
Тел.: +38 050 500 67 03; e-mail: redmed.dm@gmail.com
Свідоцтво: серія ДК № 8602 від 01.04.2026 р.

Надруковано:
ФОП Андрієвська Л.В.
Київ, вул. Бориспільська, 9а,
Свідоцтво: серія ВОЗ № 919546 від 19.09.2004 р.