

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АМИЛОИДОЗА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОГО ТРАКТА

^{1,2}Тебенкова А.А., ¹Гюева З.В., ³Епхийев А.А., ^{1,4}Гутырчик Н.А., ⁵Платонова Г.А.,
⁵Варфоломеева П.Д., ¹Степанова И.И., ¹Степанов А.А., ¹Михалёва Л.М.

¹Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, e-mail: morfolhum@mail.ru;

²ООО «Международная лаборатория патоморфологии «Лаборатуар Де Жени», Москва, e-mail: info@ldg.su;

³ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ, e-mail: sogma@minzdrav.alania.gov.ru;

⁴ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, e-mail: information@rudn.ru;

⁵Клинический госпиталь ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве», Москва, e-mail: msch_77@mvd.ru

Цель данного обзора - анализ эпидемиологических, клинических и патоморфологических особенностей наиболее распространенных типов системного и локального амилоидоза в желудочно-кишечном тракте. Поиск литературы проводился с использованием таких электронных онлайн-баз данных, как Pubmed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, eLIBRARY.RU за период с 2000 по 2024 год, с использованием терминов «амилоидоз», «локальный амилоидоз», «желудочно-кишечный амилоидоз», «AL амилоидоз», «транстретиновый амилоидоз», «AA амилоидоз». Проанализировано 79 источников литературы, из которых было отобрано 28 научных исследований, описывающих клинические проявления и патоморфологические особенности амилоидоза в желудочно-кишечном тракте. Было установлено, что желудочно-кишечный тракт может поражаться как при системном, так и при локальном амилоидозе. Сложность диагностики данного заболевания заключается в отсутствии как патогномичной клинической симптоматики, так и специфических эндоскопических признаков. Самым достоверным способом диагностики гастроинтестинального амилоидоза является биопсия пораженного органа с последующим патоморфологическим исследованием, включающим верификацию амилоидных структур при помощи специфической окраски конго красным с исследованием в поляризованном свете, в котором амилоидные отложения имеют специфическое яблочно-зеленое свечение. При подозрении на наличие амилоидоза необходима биопсия с захватом мышечной пластинки слизистой оболочки, которая чаще вовлекается в патологический процесс при любом типе амилоидоза. Для диагностики системного амилоидоза наиболее целесообразно брать биопсию из двенадцатиперстной кишки, учитывая наиболее частое обнаружение амилоидных депозитов в ней при большинстве типов амилоидоза.

Ключевые слова: системный амилоидоз, локальный амилоидоз, гастроинтестинальный амилоидоз, AL амилоидоз, транстретиновый амилоидоз, AA амилоидоз, биопсия.

Исследование выполнено в рамках государственного задания, регистрационный номер ЕГИСУ 123030700032-9.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF AMYLOIDOSIS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

^{1,2} Tebenkova A.A., ¹ Gioeva Z.V., ³ Ephiev A.A., ⁴ Gutyrchik N.A., ⁵ Platonova G.A.,
⁵ Varfolomeeva P.D., ¹ Stepanova I.I., ¹ Stepanov A.A., ¹ Mikhaleva L.M.

¹Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, e-mail: morfolhum@mail.ru;

²International Laboratory of Pathological Morphology "Laboratuar De Geni", Moscow, e-mail: info@ldg.su;

³North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Vladikavkaz, e-mail: sogma@minzdrav.alania.gov.ru;

⁴Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, e-mail: information@rudn.ru;

⁵Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of Russia in Moscow, Moscow, e-mail: msch_77@mvd.ru

This review aims to analyze the epidemiological, clinical, and patho-morphological features of the most common types of systemic and localized amyloidosis in the gastrointestinal tract. A literature search was conducted using electronic online databases such as Pubmed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, and eLIBRARY.RU from

2000 to 2024, using the terms "amyloidosis," "localized amyloidosis," "gastrointestinal amyloidosis," "AL amyloidosis," "transthyretin amyloidosis," and "AA amyloidosis." A total of 79 literature sources were analyzed, out of which 28 scientific studies were selected that described the clinical manifestations and patho-morphological features of amyloidosis in the gastrointestinal tract. It was established that the gastrointestinal tract can be affected by both systemic and localized amyloidosis. The difficulty in diagnosing this disease lies in the absence of pathognomonic clinical symptoms and specific endoscopic signs. The most reliable method for diagnosing gastrointestinal amyloidosis is a biopsy of the affected organ followed by a patho-morphological examination, including verification of amyloid structures using Congo red staining with polarized light microscopy, where amyloid deposits exhibit a specific apple-green birefringence. In suspected cases of amyloidosis, a biopsy with capture of the muscularis mucosae should be performed, as this layer is more frequently involved in the pathological process in any type of amyloidosis. For the diagnosis of systemic amyloidosis, it is most advisable to take a biopsy from the duodenum, considering the most frequent detection of amyloid deposits in it in most types of amyloidosis.

Keywords: systemic amyloidosis, localized amyloidosis, AL amyloidosis, transthyretin amyloidosis, AA amyloidosis, biopsy.

The study was carried out within the framework of a state assignment, registration number EGISU 123030700032-9.

Введение

Амилоидоз - заболевание, характеризующееся экстрацеллюлярным накоплением в тканях и органах аномального фибриллярного белка амилоида, имеющего β -складчатую структуру [1]. Все амилоидные белки состоят из двух основных компонентов: нефибриллярного и фибриллярного. Нефибрилярная часть присутствует во всех амилоидных белках и представлена Р-компонентом, аполипопротеином Е и гликозаминогликанами, которые способствуют образованию амилоидных отложений [2]. Фибриллярный компонент является специфичным для каждого амилоидного белка, и он определяет тип амилоида. На сегодняшний день известно 42 аутологичных белка-предшественника, вызывающих отложения амилоида – из них 14 проявляются только в виде системных отложений, 24 обнаруживаются исключительно локально, а 4 могут проявляться в обоих вариантах [3].

Желудочно-кишечный тракт может поражаться как при системном амилоидозе, так и при локальном. По данным биопсийных исследований, вероятность поражения органов пищеварения при системном амилоидозе варьирует от 3,2% до 35,7% [4; 5]. Клинические проявления гастроинтестинального амилоидоза зависят от интенсивности и локализации амилоидных отложений. Согласно результатам эндоскопических исследований, при амилоидозе в гастроинтестинальной области обнаруживаются такие неспецифические изменения, как эритемы, эрозии, изъязвления, зернистость слизистой, утолщение складок, рыхлость, полиповидные выпячивания и подслизистые опухолеподобные поражения [6-8].

Цель исследования – определить наиболее характерные клинические проявления и патоморфологические особенности локального и системного амилоидоза в различных отделах гастроинтестинального тракта.

Материалы и методы исследования

Поиск литературы проводился с использованием электронных баз данных Pubmed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, eLIBRARY.RU за период с 2000 по 2024 год с использованием терминов «амилоидоз», «локальный амилоидоз», «желудочно-кишечный амилоидоз», «AL амилоидоз», «транстиретиновый амилоидоз», «AA амилоидоз». Было проанализировано 79 источников литературы, из которых отобрано 28 научных исследований, описывающих патоморфологические особенности и клинические проявления гастроинтестинального амилоидоза.

Результаты исследования и их обсуждение

Амилоидоз является редким заболеванием, имеющим широкий спектр этиологических и клинических проявлений. Эпидемиологическая характеристика амилоидоза затруднена ввиду отсутствия единого подхода к классификации и статистическому учету этой патологии. В некоторых исследованиях данные, полученные в одной и той же географической зоне разными научными коллективами, порой бывают несопоставимы [9].

Наиболее распространенным типом системного амилоидоза является амилоидоз легких цепей (AL), частота которого составляет примерно 1 случай на 100 000 человек в год в западных странах [10]. В США ежегодно регистрируется около 3200 случаев амилоидоза, при этом на долю AL-амилоидоза приходится 78% из этих наблюдений [11]. По данным Национальной службы здравоохранения Великобритании, частота системного AL-амилоидоза составляет 0,3–0,8/100 000 населения в целом, с пиком в возрастной группе от 60 до 79 лет [12].

Вторым по распространенности является транстиретиновый амилоидоз (ATTR), который может быть как наследственного, так и дикого типа. Наследственный или вариантный (ATTRv) вызывается аутосомно-доминантными мутациями в транстиретиновом (TTR) гене, создающими мономеры TTR различной амилоидогенности, в то время как ATTR дикого типа (ATTRwt) возникает в результате возрастного аномального распада TTR и образования амилоида. Наследственный ATTR считается относительно редким заболеванием, с предполагаемой частотой 0,3–5,2 случая на 1 миллион жителей в Европе [13]. По данным общенационального исследования в Швейцарии, заболеваемость ненаследственным амилоидозом составляла 8,29 на миллион человек в год [14].

Вторичный AA-амилоидоз, развивающийся вследствие хронических воспалительных заболеваний (ревматических и инфекционных заболеваний), встречается примерно в 1–2 случаях на 1 000 000 человек в год [11]. В исследовании Vektas M. и соавторов отмечается, что в группе из 174 пациентов с диагнозом «AA-амилоидоз», общий уровень смертности достигал 15% при одновременном поражении почек и желудочно-кишечного тракта [15].

В результате анализа статей была найдена работа Yen T. с соавторами, посвященная одноцентровому ретроспективному когортному исследованию, проведенному с 2008 по 2017 год с участием 583 пациентов с амилоидозом; обнаружено, что только у 16,8% пациентов были желудочно-кишечные признаки и симптомы [16]. Однако в одноцентровом проспективном наблюдении референс-центра по амилоидозу Греции, включавшем 109 наблюдений с транстеритиновым амилоидозом, отмечалось присутствие желудочно-кишечных симптомов у 33% пациентов [17]. По данным Lim A.Y. и др., медиана общей выживаемости пациентов с амилоидозом желудочно-кишечного тракта составила 8,1 месяца [18].

Клиническая картина. Фактически каждый орган или ткань могут вовлекаться в патологический процесс при амилоидозе. Возможно поражение почек, сердца, печени, нервной системы, желудочно-кишечного тракта. Одной из наиболее распространённых форм амилоидоза является гастроинтестинальный амилоидоз, который не имеет чётких патогномичных симптомов, длительное время протекает бессимптомно и клинически может проявляться болями в животе, тошнотой, запорами, диареей, желудочно-кишечным кровотечением, снижением веса [5; 19; 20].

В исследовании Lim A.Y. и др. проведен анализ 155 случаев системного амилоидоза, среди которых у 16% пациентов было диагностировано амилоидное поражение желудочно-кишечного тракта, сопровождающееся диареей и потерей веса у 35% пациентов, анорексией у 30%, тошнотой и/или рвотой и желудочно-кишечным кровотечением у 25%, запором у 20%, диспепсией и рефлюксом у 15%, болью в животе у 10% пациентов [18].

По данным Said S.M. и др., при анализе 79 случаев амилоидоза желудка отмечали, что наиболее распространенными жалобами у пациентов были потеря веса (37%), боль в животе/диспепсия (23%) и тошнота/рвота (23%). Кроме того, симптоматика не различалась в зависимости от типа амилоида [19].

В результате анализа статей была найдена работа, включающая 78 наблюдений с ATTRv, где было установлено, что желудочно-кишечные проявления очень распространены у пациентов с данной патологией и усиливаются по мере продолжительности заболевания. При этом наиболее частым симптомом была диарея (30,8%), за ней следовали потеря веса (28,2%), тошнота (21,8%), реже всего встречалось недержание кала (3,8%) [5].

Одним из частых проявлений гастроинтестинального амилоидоза является кровотечение, которое развивается в 25–45% случаев [20]. Оно может возникнуть из-за ишемии кишки в результате диффузного отложения амилоида во всех слоях ее стенки либо в стенках мелких сосудов, питающих кишку. В таком случае возникает диффузная кровоточивость или подкравливание. Обнаруживаемая вследствие этого гематома может

вызывать массивное желудочно-кишечное кровотечение [21]. Также отложения амилоида в кровеносных сосудах стенки кишки могут привести к ломкости сосудов, а периневральная инфильтрация амилоида приводит к нарушению моторики и снижению растяжимости стенок кишечника, что в свою очередь провоцирует развитие кровотечения [20]. Возможно образование язвы в пищеварительном тракте, которая может провоцировать кровотечение [22].

Локальный гастроинтестинальный амилоидоз. Локальный амилоидоз - заболевание, при котором амилоид откладывается изолированно в одном органе. Локальные отложения амилоида могут образовывать опухолеподобные структуры, называемые «амилоидомой», которые могут обнаруживаться в легких, периферических нервах, желудочно-кишечном тракте [2].

По данным Mahmood S. и др., локальный AL амилоидоз составляет примерно 12% всех случаев AL-амилоидоза, а желудочно-кишечный тракт поражается в 7,7% из этих случаев [23]. В то же время в исследовании Cowan A. и др. локальный амилоидоз в гастроинтестинальной области встречался в 21% случаев. При этом наиболее частыми симптомами были желудочно-кишечные кровотечения и изжога, изредка запоры. Авторами отмечалось, что при наблюдении в течение 39 месяцев 100% пациентов были живы, а у 94% не было данных, указывающих на развитие системного амилоидоза [4].

В своем исследовании Liu X. и др. считают, что при локальном первичном амилоидозе в гастроинтестинальном тракте чаще всего поражаются желудок, затем пищевод, тонкая кишка и толстая кишка [24].

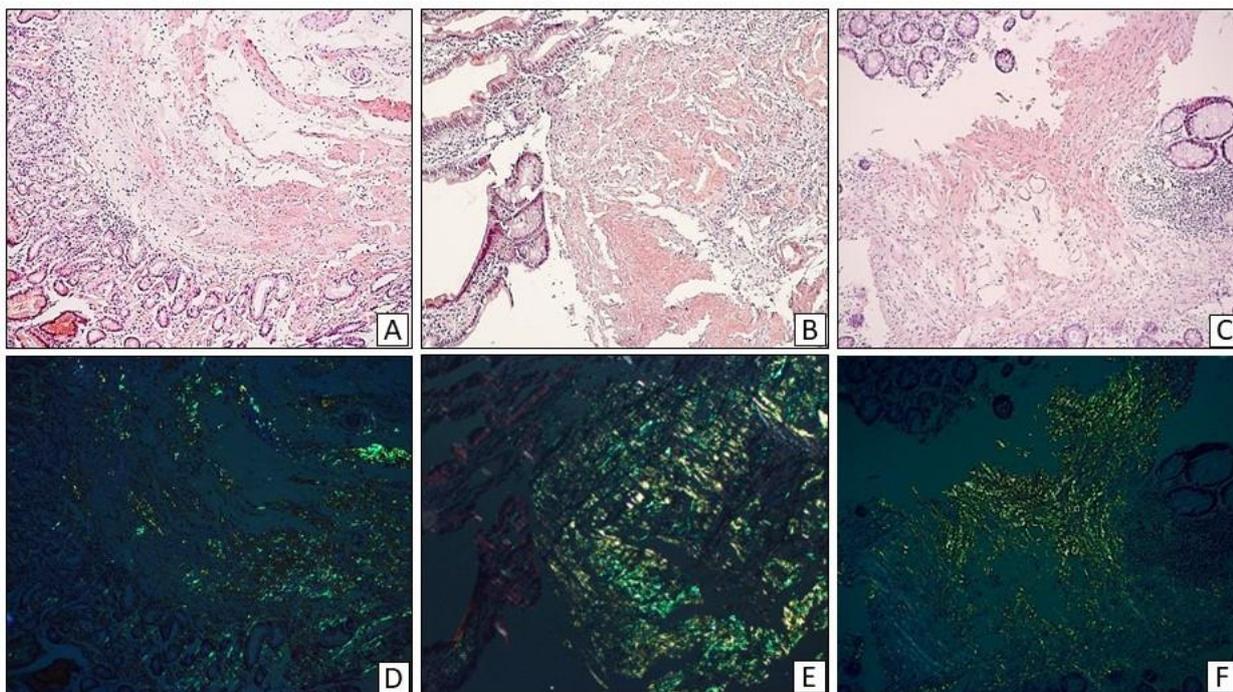
Авторами исследования Ahn Y.H., Rhee Y.Y., Choi S.C. и Seo G.S. были изучены 14 случаев локального амилоидоза желудка и установлено, что в большинстве наблюдений (в 13 из 14) в патологический процесс вовлекалось тело желудка. Более 60% пациентов не имели симптомов на протяжении всего периода наблюдения [25].

В исследовании Alshehri S.A. и соавторов был проведен анализ 27 случаев локального амилоидоза, который показал, что наиболее часто локальные отложения обнаруживались в толстой кишке (44%). В тощей кишке амилоид обнаруживался в 40% случаев, поперечной ободочной кишке – в 11%, подвздошной кишке – в 7% и двенадцатиперстной кишке – в 5%. При этом большинством пациентов были мужчины. Средний возраст на момент обращения составил $62 \pm 3,7$ года при поражении тонкой кишки и $65,1 \pm 3,9$ года при поражении толстой кишки. Основными клиническими проявлениями при поражении тонкой кишки были боль в животе и кишечная непроходимость (33%), за которыми следовали диарея и рвота (16%), кровотечение, нарушение всасывания и запор. При отложении амилоида в толстой кишке чаще

всего отмечались ректальное кровотечение (37%), боли в животе (11%), анемия, кишечная непроходимость и потеря массы тела [26].

Диагностика амилоидоза. Ввиду отсутствия специфической клинической симптоматики диагноз на ранних стадиях часто упускается. Чаще всего к моменту верификации амилоидоза у большинства пациентов бывает поражено несколько органов, что значительно ухудшает прогноз. Золотым стандартом диагностики амилоидоза является биопсия пораженного органа с последующим патоморфологическим исследованием. При подозрении на системный амилоидоз желудочно-кишечный тракт является наиболее предпочтительной областью для проведения биопсии. Долгое время оптимальной считалась биопсия прямой кишки, однако результаты исследований последних десятилетий показали, что двенадцатиперстная кишка является наиболее информативной для исследования при подозрении на системный амилоидоз. Существуют данные, что определенные типы амилоидоза имеют свою излюбленную локализацию в гастроинтестинальной области, что также необходимо учитывать при выборе области биопсии [27].

Патоморфологическое подтверждение амилоидоза основывается на специфическом окрашивании биопсийного или аутопсийного материала конго красным с последующим исследованием в поляризованном свете, в котором амилоидные отложения имеют характерное яблочно-зеленое свечение (рис.). В дальнейшем необходимо определение типа амилоида с целью подбора правильной патогенетической терапии. Самыми достоверными методами типирования на сегодняшний день являются масс-спектрометрический протеомный анализ амилоидных отложений и иммуноэлектронная микроскопия, однако их применение возможно только в специализированных лабораториях. Наиболее доступным и распространенным является иммуногистохимическое и иммунофлюоресцентное типирование амилоидных отложений с использованием специфических моноклональных и поликлональных антител к различным типам амилоидоза.



Гомогенные амилоидные массы красно-кирпичного цвета в стенке желудка при окраске конго красным (А). Яблочно-зеленое свечение амилоидных масс в стенке желудка при исследовании в поляризованном свете; окраска конго красным (D), x100.

Выраженные васкулярные, периваскулярные и интерстициальные конгофильные отложения в препарате тонкой кишки (B), которые при исследовании в поляризованном свете имеют яблочно-зеленое свечение (E); окраска конго красным, x100.

Красно-кирпичное окрашивание ацеллюлярных отложений амилоида в слизистой оболочке и подслизистом слое толстой кишки (C), имеющих патогномоничное яблочно-зеленое свечение при исследовании в поляризованном свете (F), окраска конго красным, x100

Патоморфологические особенности отложения амилоида в желудочно-кишечном тракте при различных типах амилоидоза. Согласно результатам патоморфологических исследований последних 10–15 лет, существуют отличительные особенности локализации и гистоанатомического расположения амилоидных отложений в гастроинтестинальной области в зависимости от типа амилоида.

По данным Harris J.C. и др., в исследовании 62 случаев (195 биопсий) желудочно-кишечного амилоидоза наиболее часто поражались двенадцатиперстная кишка (100%) и толстая кишка (85%). В биоптатах желудка преимущественно поражалась собственная пластинка слизистой (91%) [28].

В исследовании Lim A.Y. и др. AL-амилоидоз наиболее часто поражал желудок, затем толстую кишку, чуть реже прямую кишку и реже всего тонкую кишку. У пациентов с AA- и ATTR-амилоидозом одинаково часто поражались как тонкая, так и толстая кишки [18].

Одним из самых крупных исследований желудочно-кишечного амилоидоза является манускрипт Freudenthal S. и др., в котором было проанализировано 663 биопсии от 542 пациентов. Выявлено, что каждый тип амилоида чаще всего обнаруживался в биоптатах

толстой кишки, за исключением AL-каппа-амилоидоза, который чаще обнаруживался в биоптатах желудка. Кроме того, ими установлено, что AL-лямбда-амилоидоз был наиболее распространенным типом амилоида во всех анатомических отделах желудочно-кишечного тракта. Вторым по частоте был ATTR, демонстрирующий увеличение его пропорциональной распространенности от желудка до дистальных отделов толстой кишки. Обнаружена обратная пропорциональная распространенность AL-каппа и AA-амилоидоза. Они чаще всего обнаруживались в биоптатах желудка и двенадцатиперстной кишки. Поражение собственной пластинки слизистой при AL-лямбда-амилоидозе характеризовалось умеренными отложениями белка и часто обнаруживалось в виде ободка под поверхностным эпителием, тогда как при AA- и AL-амилоидозе белковые депозиты были крупными/пятнистыми и располагались по всей слизистой оболочке. В большинстве случаев наблюдались отложения амилоида в интерстиции. Мышечная пластинка слизистой была поражена в более чем 90% биопсий с AL-лямбда, AL-каппа или AA-амилоидозом. Сосудистые отложения амилоида присутствовали в 67,4% случаях AL-лямбда-амилоидоза, за которыми следовали AL-каппа - 79,1% и AA-амилоидоз - 82,9%. При ATTR-амилоидозе интраваскулярные амилоидные отложения в мышечной пластинке слизистой оболочки преобладали по сравнению с интерстициальными отложениями. Сосудистые отложения амилоида обнаруживались более чем в 90% биоптатов [27].

В научном труде Said S.M. и др. исследовали 79 случаев амилоидоза желудка, в которых чаще всего обнаруживали AL тип, а вторым по распространенности был ATTR. Также исследователи отмечали отсутствие специфических клинических и эндоскопических данных гастроинтестинального амилоидоза. При гистологическом исследовании мышечная пластинка слизистой оболочки желудка была наиболее распространенной локализацией амилоида независимо от типа и поражалась в 92% случаев. Собственная пластинка слизистой была поражена в 52 случаях (69%), при этом AA-амилоид откладывался в Lamina Propria в 100% и в 80% при AL-амилоидозе, тогда как при ATTR лишь в 8% случаев. Подслизистая оболочка, присутствовавшая в 40 биоптатах, была поражена в 28% наблюдений. Отложения амилоида были наиболее обширными при AA (57%) по сравнению с ATTR (0%) или AL (18%) типами [19].

Заключение

Амилоидоз желудочно-кишечного тракта - редкое и тяжелое заболевание, не имеющее специфических симптомов и эндоскопических признаков, требующее настороженности врачей всех специальностей. При подозрении на наличие амилоидоза необходима биопсия с захватом мышечной пластинки слизистой оболочки, которая чаще вовлекается в патологический процесс при любом типе амилоидоза. В гастроинтестинальной области

амилоид чаще всего обнаруживается в двенадцатиперстной кишке, поэтому при подозрении на системный амилоидоз наиболее предпочтительна дуоденальная биопсия.

Список литературы

1. Merlini G., Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis // *The New England journal of medicine*. 2003. Vol. 349. Is. 6. P. 583-96. DOI: 10.1056/NEJMra023144.
2. Picken M.M. The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review // *Acta Haematol.* 2020. Vol. 143. Is. 4. P.322-334. DOI: 10.1159/000506696.
3. Buxbaum J.N., Dispenzieri A., Eisenberg D.S., Fändrich M., Merlini G., Saraiva M.J.M., Sekijima Y., Westermark P. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee // *Amyloid*. 2022. Vol. 29. Is. 4. P. 213-219. DOI: 10.1080/13506129.2022.2147636.
4. Cowan A.J., Skinner M., Seldin D.C., Berk J.L., Lichtenstein D.R., O'Hara C.J., Doros G., Sanchorawala V. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience // *Haematologica*. 2013. Vol. 98. Is. 1. P. 141-146. DOI: 10.3324/haematol.2012.068155.
5. Nakov R., Sarafov S., Nakov V., Gospodinova M., Todorov T., Kirov A., Todorova A., Tournev I. Gastrointestinal Manifestations in Hereditary Transthyretin Amyloidosis associated with Glu89Gln Mutation // *J Gastrointest Liver Dis*. 2019. Vol. 28. Is. 4. P. 421-426. DOI: 10.15403/jgld-362.
6. Iida T., Yamano H., Nakase H. Systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: Diagnosis from endoscopic and histological views // *J. Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 33. Is. 3. P.583-590. DOI: 10.1111/jgh.13996.
7. Koop A.H., Mousa O.Y., Wang M.H. Clinical and endoscopic manifestations of gastrointestinal amyloidosis: a case series // *Clujul. Med*. 2018. Vol. 91. Is. 4. P. 469-473. DOI: 10.15386/cjmed-951.
8. Hokama A., Kishimoto K., Nakamoto M., Kobashigawa C., Hirata T., Kinjo N., Kinjo F., Kato S., Fujita J. Endoscopic and histopathological features of gastrointestinal amyloidosis // *World J. Gastrointest Endosc*. 2011. Vol. 3. Is. 8. P. 157-61. DOI: 10.4253/wjge.v3.i8.157.
9. Козлов В.А., Сапожников С.П., Голенков А.В. Эпидемиология амилоидоза (преобладание этиологического мышления) // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021. Т. 65. № 2. С. 94–108.

10. Bustamante J.G., Zaidi S.R.H. Amyloidosis // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470285/> (дата обращения: 15.12.2024).
11. Dahiya D.S., Kichloo A., Singh J., Albosta M., Wani F. Gastrointestinal amyloidosis: A focused review // *World J Gastrointest Endosc.* 2021. Vol. 13. Is. 1. P. 1-12.
DOI: 10.4253/wjge.v13.i1.1.
12. Pinney J.H., Smith C.J., Taube J.B., Lachmann H.J., Venner C.P., Gibbs S.D., Dungu J., Banypersad S.M., Wechalekar A.D., Whelan C.J., Hawkins P.N., Gillmore J.D. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study // *Br. J. Haematol.* 2013. Vol. 161. P. 4. P. 525-32.
DOI: 10.1111/bjh.12286.
13. Coelho T., Ericzon B.G., Falk R., Grogan D., Ikeda S., Maurer M., Plante-Bordeneuve V., Suhr O. Amyloidosis Foundation, Merrill Benson, Mathew Maurer. A guide to transthyretin amyloidosis, 2016. [Электронный ресурс].
URL: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:40769545/> (дата обращения: 15.12.2024).
14. Hemminki K., Li X., Försti A., Sundquist J., Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden // *BMC Public Health.* 2012. Vol. 13. Is. 12. P. 974.
DOI: 10.1186/1471-2458-12-974.
15. Bektas M., Koca N., Oguz E., Sari S., Dagci G., Ince B., Ozer P.K., Agargun B.F., Yalcinkaya Y., Artim-Esen B., Ocal L., Inanc M., Gul A. Characteristics and course of patients with AA amyloidosis: single centre experience with 174 patients from Turkey // *Rheumatology (Oxford).* 2024. Vol. 63. Is. 2. P. 319-328. DOI: 10.1093/rheumatology/kead465.
16. Yen T., Chen F.W., Witteles R.M., Liedtke M., Nguyen L.A. Clinical implications of gastrointestinal symptoms in systemic amyloidosis // *Neurogastroenterol Motil.* 2018. Vol. 30. Is. 4. P. 13229. DOI: 10.1111/nmo.13229.
17. Bampatsias D., Theodorakakou F., Briasoulis A., Georgiopoulos G., Dimoula A., Papantoniou V., Papantoniou I., Skiadaresi C., Valsamaki P., Repasos E., Petropoulos I., Delialis D., Papathoma A., Koutsis G., Tselegkidi M.E., Stamatelopoulos K., Kastritis E. Transthyretin amyloidosis cardiomyopathy in Greece: Clinical insights from the National Referral Center // *Hellenic J. Cardiol.* 2024. Vol. 79. P. 25-34. DOI: 10.1016/j.hjc.2023.09.019.
18. Lim A.Y., Lee J.H., Jung K.S., Gwag H.B., Kim D.H., Kim S.J., Lee G.Y., Kim J.S., Kim H.J., Lee S.Y., Lee J.E., Jeon E.S., Kim K. Clinical features and outcomes of systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: a single-center experience // *Korean J Intern Med.* 2015. Vol. 30. Is. 4. P. 496-505. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.4.496.
19. Said S.M., Grogg K.L., Smyrk T.C. Gastric amyloidosis: clinicopathological correlations in 79 cases from a single institution // *Hum Pathol.* 2015. Vol. 46. Is. 4. P. 491-498.

DOI: 10.1016/j.humpath.2014.12.009.

20. Akash T. Khurana, Syed A. Adil, Mohammed Z. Sheriff, Gregory Cooper. The Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding in Patients with Amyloidosis. // Research Square, 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.researchgate.net/publication/371021927> (дата обращения: 15.12.2024).

DOI: 10.21203/rs.3.rs-2942739/v1.

21. Sharma N., Baqir S.M., Basnet A., Tiwari K., Sharma A., Chokshi T., Pittman M., Weindorf B., Lapin S. Gastrointestinal Amyloidosis as a Cause of Anemia: Rare and Rarely Considered // ACG Case Rep J. 2024. Vol. 11. Is. 2. P. 01275.

DOI: 10.14309/crj.0000000000001275.

22. Usui M., Matsuda S., Suzuki H., Hirata K., Ogura Y., Shiraishi T. Gastric amyloidosis with massive bleeding requiring emergency surgery // Journal of Gastroenterology 2000. Vol. 35. Is. 12. P. 924–928. DOI: 10.1007/s00535007000.

23. Mahmood S., Bridoux F., Venner C.P., Sachchithanatham S., Gilbertson J.A., Rowczenio D., Wagner T., Sayed R., Patel K., Fontana M., Whelan C.J., Lachmann H.J., Hawkins P.N., Gillmore J.D., Wechalekar A.D. Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: a long-term observational study // Lancet Haematol. 2015. Vol. 2. Is. 6. P. 241-50. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00068-X.

24. Liu X.M., Di L.J., Zhu J.X., Wu X.L., Li H.P., Wu H.C., Tuo B.G. Localized primary gastric amyloidosis: Three case reports // World J. Clin. Cases. 2020. Vol. 8. Is. 19. P. 4667-4675. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i19.4667.

25. Ahn Y.H., Rhee Y.Y., Choi S.C., Seo G.S. Localized Gastric Amyloidosis with Kappa and Lambda Light Chain Co-Expression // Clin. Endosc. 2018. Vol. 51. Is. 3. P. 285-288.

DOI: 10.5946/ce.2017.118.

26. Alshehri S.A., Hussein M.R.A. Primary Localized Amyloidosis of the Intestine: A Pathologist Viewpoint. // Gastroenterology Res. 2020. Vol. 13. Is. 4. P. 129-137.

DOI: 10.14740/gr1303.

27. Freudenthaler S., Hegenbart U., Schönland S., Behrens H.M., Krüger S., Röcken C. Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract—a retrospective observational study on 542 patients // Virchows Arch. 2016. Vol. 468. Is. 5. P. 569-77. DOI: 10.1007/s00428-016-1916-y.

28. Harris J.C., Zhang Q., Tondon R., Alipour Z., Stashek K. Characterization of Amyloidosis in the Gastrointestinal Tract With an Emphasis on Histologically Distinct Interstitial Patterns of Deposition and Misinterpretations // Am. J. Surg. Pathol. 2024. Vol. 48. Is. 3. P. 302-308.

DOI: 10.1097/PAS.0000000000002173.