



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.2.012>



Зуховицкая Е.В.¹✉, Пинчук В.Ю.², Искров И.А.³

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

³ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Связь AL-амилоидоза и множественной миеломы: необходимость ранней диагностики и агрессивной терапии в современной клинической практике

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Зуховицкая Е.В. – концепция, дизайн и написание статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, подготовка статьи к опубликованию; Искров И.А. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, интерпретацию данных, написание статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Пинчук В.Ю. – предоставление материалов исследования, участие в написании статьи, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания.

Подана: 28.04.2026

Принята: 29.05.2026

Контакты: gematolog.zuch@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить взаимосвязь AL-амилоидоза и множественной миеломы как проявлений единого плазмоклеточного процесса, а также обосновать необходимость ранней диагностики и применения агрессивных терапевтических стратегий в современной клинической практике.

Материалы и методы. Проведен аналитический обзор современных литературных данных, включая клинические исследования, рекомендации международных экспертных групп и результаты применения инновационных методов терапии. Проанализированы молекулярно-биологические особенности AL-амилоидоза и множественной миеломы, диагностические подходы, включая концепцию «organ-first detection», а также эффективность современных терапевтических стратегий, включая комбинированную терапию, аутологичную трансплантацию стволовых клеток, CAR-T-клеточную терапию и биспецифические антитела.

Результаты. Установлено, что AL-амилоидоз и множественная миелома представляют собой континуум плазмоклеточной патологии, отличающийся преимущественно биофизическими свойствами продуцируемых легких цепей и степенью клональной экспансии. Ранняя диагностика на основе органных маркеров (кардиальных, ренальных, гематологических) позволяет выявлять заболевание на доклинических стадиях. Показано, что современные терапевтические подходы, направленные на быстрое и глубокое подавление патологического клона, включая схемы с анти-CD38-антителами и инновационные иммунотерапевтические методы, значительно улучшают гематологические и органные ответы.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, множественная миелома, плазмоклеточные дискразии, ранняя диагностика, свободные легкие цепи, CAR-T-терапия, биспецифические антитела, иммунотерапия

Zukhovitskaya E.¹✉, Pinchuk V.², Iskrov I.³

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

³ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Relationship between AL-Amyloidosis and Multiple Myeloma: the Need for Early Diagnosis and Aggressive Therapy in Modern Clinical Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Zukhovitskaya E. – concept, design and writing of the article, data collection and processing, analysis and interpretation of results, preparation of the article for publication; Iskrov I. – significant contribution to the idea and design of the study, interpretation of data, writing of the article, final approval of the version of the article for publication; Pinchuk V. – provision of research materials, participation in writing the article, a critical revision of the article in terms of significant intellectual content.

Submitted: 28.04.2026

Accepted: 29.05.2026

Contacts: gematolog.zuch@gmail.com

Abstract

Purpose. To evaluate the relationship between AL amyloidosis and multiple myeloma as manifestations of a single plasma cell disorder and to substantiate the need for early diagnosis and the use of aggressive therapeutic strategies in modern clinical practice.

Materials and methods. An analytical review of current literature was performed, including clinical trials, international expert guidelines, and data on novel therapeutic approaches. Molecular and biological features of AL amyloidosis and multiple myeloma were analyzed, as well as diagnostic strategies, including the "organ-first detection" concept. The effectiveness of contemporary treatment modalities was evaluated, including combination regimens, autologous stem cell transplantation, CART-cell therapy, and bispecific antibodies.

Results. AL amyloidosis and multiple myeloma represent a continuum of plasma cell disorders, differing primarily in the biophysical properties of produced light chains and the degree of clonal expansion. Early diagnosis based on organ-specific biomarkers (cardiac, renal, and hematologic) enables detection at preclinical stages. Modern therapeutic approaches aimed at rapid and deep suppression of the pathological clone, including anti-CD38-based regimens and innovative immunotherapeutic strategies, significantly improve both hematologic and organ responses.

Keywords: AL amyloidosis, multiple myeloma, plasma cell dyscrasias, early diagnosis, free light chains, CART-cell therapy, bispecific antibodies, immunotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

AL-амилоидоз и множественная миелома (ММ) представляют собой две клинические манифестации единого патологического процесса – клональной пролиферации плазматических клеток с продукцией моноклональных легких цепей иммуноглобулинов [1, 2].



В основе AL-амилоидоза лежит отложение амилоидных фибрилл в тканях и органах, сформированных из легких цепей, тогда как MM характеризуется инфильтрацией костного мозга клональными плазматическими клетками и органным поражением вследствие опухолевой массы и парапротеинемии [3, 4]. Современные данные свидетельствуют о тесной биологической и клинической взаимосвязи этих состояний: до 15% пациентов с AL-амилоидозом имеют диагностированную MM, а у 30% пациентов с MM выявляются субклинические амилоидные отложения [5, 6]. Эта перекрестная патология требует пересмотра традиционных диагностических и терапевтических алгоритмов.

Ключевым объединяющим фактором этих состояний является патологический клон плазматических клеток [7]. Различие между AL-амилоидозом и MM определяется не столько качественными характеристиками плазматического клона, сколько количественной экспансией и биофизическими свойствами продуцируемых легких цепей [8]. С этой точки зрения AL-амилоидоз следует рассматривать не как осложнение MM, а как альтернативный фенотип плазмоклеточной дискразии [1]. Главная проблема современной практики – раздельное восприятие этих состояний и поздняя диагностика.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить взаимосвязь AL-амилоидоза и множественной миеломы как проявлений единого плазмоклеточного процесса, а также обосновать необходимость ранней диагностики и применения агрессивных терапевтических стратегий в современной клинической практике.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен аналитический обзор современных литературных данных, включая клинические исследования, рекомендации международных экспертных групп и результаты применения инновационных методов терапии. Проанализированы молекулярно-биологические особенности AL-амилоидоза и множественной миеломы, диагностические подходы, включая концепцию «organ-first detection», а также эффективность современных терапевтических стратегий, включая комбинированную терапию, аутологичную трансплантацию стволовых клеток, CAR-T-клеточную терапию и биспецифические антитела.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Молекулярно-биологические основы различий AL-амилоидоза и MM

Цитогенетический профиль является одним из ключевых факторов, определяющих фенотип заболевания. Для AL-амилоидоза характерна транслокация t(11;14) (q13;q32), которая встречается значительно чаще, чем при MM. Она ассоциируется с небольшим плазматическим клоном, но высокой секреторной активностью и выраженной продукцией легких цепей. Данная аномалия также связана с повышенной чувствительностью к ингибиторам BCL-2. В противоположность этому при MM преобладают нарушения высокого риска (del(17p), t(4;14), t(14;16), gain(1q)), определяющие агрессивное течение заболевания за счет усиленной пролиферации и геномной нестабильности [6].

Данные секвенирования нового поколения показывают, что AL-амилоидоз характеризуется относительно низкой мутационной нагрузкой, тогда как MM отличается выраженной генетической гетерогенностью и вовлечением сигнальных путей (KRAS, NRAS, BRAF) [4].

Ключевое отличие AL-амилоидоза заключается в свойствах продуцируемых легких цепей. При AL они обладают способностью к неправильному сворачиванию и формированию амилоидных фибрилл. Это определяется особенностями вариабельного региона и соматическими мутациями. Особенно часто при AL встречаются λ -цепи, обладающие повышенной амилоидогенностью. Их структурная нестабильность способствует формированию β -складчатых структур и быстрому отложению в тканях. В отличие от этого, легкие цепи при MM, как правило, более стабильны [7]. Таким образом, именно качество легкой цепи, а не ее количество, во многом определяет клинический фенотип заболевания.

При AL-амилоидозе плазматические клетки характеризуются выраженным секреторным фенотипом с преимущественной продукцией свободных легких цепей. Это связано с нарушением процессов сворачивания белков и стрессом эндоплазматического ретикулула [8]. В MM основная продукция представлена интактными иммуноглобулинами, а клиническая картина определяется опухолевой массой и поражением костного мозга [6].

Ранняя диагностика: концепция «organ-first»

Одним из ключевых направлений последних исследований является улучшение ранней диагностики органного поражения [4]. Ранняя диагностика MM и AL-амилоидоза критически важна, поскольку органное повреждение при этих заболеваниях часто начинается за месяцы или годы до постановки диагноза. Такими ранними маркерами органного повреждения при MM и AL-амилоидозе являются:

- Кардиальные ранние маркеры: NT-proBNP – один из самых ранних маркеров кардиального вовлечения, повышается раньше клинической сердечной недостаточности, и высокочувствительный тропонин-T/тропонин-I, которые коррелируют с прогнозом [9]. В этой связи новые эхокардиографические схемы, включая 2D-speckle tracking (современный метод эхокардиографии, позволяющий количественно оценивать деформацию (strain) миокарда и выявлять скрытую дисфункцию сердца до появления снижения фракции выброса), показали высокую диагностическую точность для выявления амилоидной кардиомиопатии у пациентов с MM и AL-амилоидозом (чувствительность и специфичность до 90%) [10]. Помимо этого, глобальная продольная деформация сердца (GLS-Global Longitudinal Strain) способствует выделению пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода.
- Ранние ренальные маркеры повреждения: альбуминурия – появляется до снижения СКФ, β_2 -микроглобулин и цистатин C, который более чувствителен к раннему снижению функции почек [11].
- Гематологические ранние маркеры: κ/λ свободные легкие цепи – ключевой ранний тест. Нормальное соотношение: $\kappa/\lambda=0,26-1,65$. Отклонение указывает на плазмоклеточную дискразию. иммунофиксация сыворотки мочи [4].
- Неврологические ранние маркеры: периферическая нейропатия – часто начинается с парестезий стоп.
- Автономная дисфункция: ортостатическая гипотензия, эректильная дисфункция.



Поэтому сейчас активно обсуждается концепция «organ-first detection» – диагностика через ранние признаки органного поражения. Несмотря на это, клинические данные свидетельствуют, что средняя задержка диагностики AL остается значительной (в среднем 6 месяцев и более), что приводит к выраженному органному повреждению к моменту постановки диагноза [5]. Поэтому актуальной является концепция «двустороннего скрининга». У каждого пациента с впервые выявленной ММ – обязательный скрининг на амилоидное поражение (NT-proBNP, тропонин, альбуминурия, биопсия при подозрении). У каждого пациента с AL-амилоидозом – агрессивная оценка миеломных критериев [7].

Современные подходы к терапии

Современные терапевтические схемы для AL-амилоидоза и ММ пересекаются, так как оба заболевания обусловлены патологическим клоном плазматических клеток. Комбинированные режимы на основе бортезомиба, циклофосфана, дексаметазона и даратумумаба (DaraCyBorD) являются общепринятой индукционной терапией для AL-амилоидоза с тяжелым органным вовлечением, включая кардиальный компонент [12]. В ММ современные клинические исследования демонстрируют преимущества «четырёхкомпонентных» схем (quadruplet), включающих анти-CD38-мишени, ингибиторы протеасом и иммуномодуляторы (IMiD) [13]. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остается важной опцией для тщательно отобранных пациентов. Традиционно AL-амилоидоз лечили более осторожно из-за органной дисфункции. Однако современные данные демонстрируют, что необходимы более агрессивные подходы:

- быстрая глубокая гематологическая ремиссия напрямую коррелирует с выживаемостью;
- отсрочка терапии при «маленьком клоне» недопустима;
- даже при низком плазматическом клоне токсичность легких цепей может быть фатальной.

Необходимо придерживаться точки зрения, что интенсивность терапии должна определяться не размером клона, а степенью органной угрозы. Это означает как можно более раннее применение комбинированных схем, а не поэтапную эскалацию.

Таблица 1
Основные исследования BCMA-направленной CAR-T
Table 1
Basic studies of CAR-T directed WHMA

Препарат	Ключевое исследование	Популяция	ORR	≥CR	mPFS	Особенности
Ide-cel (idecabtagene vicleucel)	KarMMa	≥3 линии терапии	73%	33%	8–9 мес.	Первая одобренная CAR-T при ММ
Ide-cel (ранние линии)	KarMMa-3	2–4-я линии	71%	39%	13 мес.	Лучше PFS vs стандарт
Cilta-cel (ciltacabtagene autoleucel)	CARTITUDE-1	≥3 линии	97–98%	80%	34 мес.	Очень глубокие MRD-ответы
Cilta-cel	CARTITUDE-4	1–3-я линии	85%	73%	↑ vs стандарт	Раннее применение улучшает PFS

Новые направления исследований включают клеточные и антительные подходы, такие как CAR-T-терапия, нацеленная на BCMA (B-cell maturation antigen), и биспецифические антитела, которые активно изучаются как для ММ, так и для AL-амилоидоза в условиях рецидива или рефрактерности (RR) [14]. Эти методы обеспечивают длительные ремиссии у ряда пациентов и могут изменить стандарт лечения в ближайшие годы. CAR-T-терапия – потенциал «функционального излечения».

Оба препарата демонстрируют высокие показатели общего ответа (ORR >70–90% при RRMM) и значительную частоту глубокой MRD-негативности. При раннем применении (2–3-я линия) эффект значительно выраженнее. CAR-T становится не только salvage-терапией, а стратегией изменения естественного течения болезни [15, 16].

Основные исследования BCMA-направленной CAR-T представлены в табл. 1.

Место CAR-T при ММ

CAR-T постепенно смещается в более ранние линии терапии:

- Пациенты с высоким цитогенетическим риском – CAR-T не как «последний шанс», а как стратегия изменения естественного течения болезни уже во 2–3-й линии.
- Ранний рецидив после трансплантации.
- Пациенты с агрессивным экстрамедуллярным поражением.
- Применение CAR-T на 2–3-й линии может быть стратегически оправданным, а не только после 4–5-й линии. Стратегия «глубокий дебалкинг» → CAR-T.

Оптимальный результат достигается при минимальной опухолевой массе перед инфузией CAR-T. Это требует правильного выбора bridging-терапии.

CAR-T-потенциал функционального контроля заболевания

При достижении устойчивой MRD-негативности >2 лет можно говорить о новой концепции – длительной иммунологической ремиссии без постоянной терапии [17].

Место биспецифических антител в лечении ММ [18]

1. Пациенты без доступа к CAR-T (главное преимущество – немедленная доступность).
2. Мост к CAR-T (используются для контроля заболевания во время производства CAR-T).
3. После CAR-T.
4. У пожилых пациентов, где риск тяжелой нейротоксичности нежелателен.

Алгоритм лечения ММ в 2026 г.

Диагноз ММ → оценка риска трансплантабельности.

Если кандидат на ауто-ТГСК:

1. Индукция quadruplet (Dara-VRd/KRd).
2. Трансплантация.
3. Поддержка (Len ± Dara).
4. При раннем рецидиве – комбинации PI/IMiD и CAR-T во 2–3-й линии.
Если не кандидат на ауто-ТГСК, использовать схемы с Dara (Dara-VCD/VMP).
Поздний рецидив:
 - CAR-T, если доступна.
 - Bispecific как bridge или после CAR-T.
 - Смена антигена (BCMA → GPRC5D → FcRH5).



Таблица 2
Роль биспецифических антител в лечении ММ
Table 2
The role of bispecific antibodies in multiple myeloma treatment

Препарат	Мишень	Исследование	Фаза	Кол-во пациентов	ORR	≥CR	PFS	Особенности
Teclistamab	BCMA × CD3	MajesTEC-1	I/II	165	63%	39–46%	11 мес.	Медиана 5 линий терапии
Elranatamab	BCMA × CD3	MagnetisMM-3	II	123	61%	35%	17 мес.	MRD-негативность: 31%
Talquetamab	GPRC5D × CD3	MonumentAL-1	I	167	43%	33%	13 мес.	Эффективен после BCMA

Роль биспецифических антител в лечении ММ представлена в табл. 2.

CAR-T-клеточная терапия при AL-амилоидозе

Одним из первых специализированных исследований для AL-амилоидоза является NEXICART 2 (phase 1/2). Результаты: 70% пациентов достигли полного гематологического ответа, время до ответа: 7–15 дней, снижение dFLC: ≈96–100%, органые ответы примерно у 50% пациентов, CRS преимущественно низкой степени, нейротоксичность не наблюдалась. Также на момент анализа не было зарегистрировано гематологических рецидивов [19].

Биспецифические антитела при AL-амилоидозе

Большинство данных по ним получено при ММ, однако несколько ранних исследований и кейс-серий демонстрируют их потенциал и при AL-амилоидозе. Основные наблюдения: быстрый гематологический ответ, выраженное снижение свободных легких цепей, управляемый CRS, возможность применения у пациентов, не подходящих для CAR-T [20].

Иммунотерапия потенциально способна изменить естественное течение AL-амилоидоза за счет быстрого и глубокого подавления патологического плазмоклеточного клона, особенно в рецидивирующих и рефрактерных случаях. Ранние клинические данные демонстрируют высокую частоту гематологических ответов, быстрое снижение свободных легких цепей и потенциальное улучшение функции органов. Однако из-за ограниченного количества пациентов и высокой уязвимости этой популяции необходимы дальнейшие клинические исследования для определения оптимальной последовательности терапии и критериев отбора пациентов.

Алгоритм лечения AL-амилоидоза в 2026 г.

1-я линия:

- Dara-CyBorD;
 - ± аутологичная трансплантация стволовых клеток.
- Рецидив/рефрактерность (RR):
- IMiD-схемы;
 - анти-CD38-комбинации;
 - иммунотерапевтические стратегии.

Таблица 3
Основная токсичность CAR-T
Table 3
Main toxicity of CAR-T

Токсичность	Частота	Комментарий
CRS	70–95% (чаще 1–2-й ст.)	Обычно управляемый
ICANS	3–20%	Реже при cilta-cel
Цитопении	Часто	Могут быть длительными
Инфекции	Значимы	Важна профилактика

Таблица 4
Основная токсичность биспецификов
Table 4
Basic toxicity of bispecific

Токсичность	Частота
CRS (в основном 1–2-й ст.)	50–70%
ICANS	3%
Инфекции	До 70%
Цитопении	Частые

CAR-T показания: RRAL, сохранная кардиальная функция, неэффективность анти-CD38-терапии. Преимущества: глубокий гематологический ответ, быстрое снижение FLC. Ограничения CAR-T: доступность, токсичность CRS.

Биспецифики – потенциальные показания: RRAL, bridge к CAR-T, пациенты, не подходящие для CAR-T. Преимущества: off-the-shelf, быстрый старт терапии.

Основная токсичность CAR-T представлена в табл. 3. Основная токсичность биспецификов – в табл. 4.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной клинической практике назрела необходимость перехода от традиционного нозологического подхода к биологической модели заболевания, в которой AL-амилоидоз и ММ рассматриваются как континуум плазмоклеточной патологии с различными фенотипическими проявлениями, но единым терапевтическим приоритетом – максимально ранним и глубоким подавлением патологического клона.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Merlini G., Comenzo R.L. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood*. 2021;137(16):1989–2002.
2. Kumar S.K., Callander N.S., Hillengass J., et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17046.
3. Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Hawkins P.N. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641–2654.
4. Gertz M.A. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. *Blood Cancer Journal*. 2021;11:90.
5. Dispenzieri A. Amyloidosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):1–12.
6. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2024.
7. Merlini G., Bellotti V. Pathogenesis and treatment of AL amyloidosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2018;14:441–457.
8. Seldin D.C., Sanchorawala V. Amyloid light-chain amyloidosis: advances in diagnosis and therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(11):1320–1331.



9. Dispenzieri A., et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2004;104:1881–1887.
10. Phelan D., et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using speckle-tracking echocardiography in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1449–1457.
11. Palladini G., et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2014;32:159–165.
12. Hawkins P.N., Kastiris E., Palladini G., et al. Efficacy and safety of daratumumab in AL amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385:46–58.
13. San Miguel J.F., Dimopoulos M.A., Usmani S.Z., et al. Daratumumab plus standard therapy for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:2104–2115.
14. Ho P.J., Li E.W. A new era in myeloma: the advent of CAR-T cells and bispecific antibodies. *Intern Med J*. 2025;55:714–721.
15. Nina Shah, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma (KarmMa). *N Engl J Med*. 2021;384:705–716.
16. Saad Z. Usmani, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a BCMA-directed CAR-T therapy. *Lancet*. 2021;398:314–324.
17. Amrita Krishnan, et al. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: current status and future directions. *Blood*. 2022;140(2):129–139.
18. Hang Quach, et al. Bispecific antibodies in multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20:25–40.
19. Cohen A.D., et al. Early clinical experience of BCMA-directed CAR-T therapy in AL amyloidosis (NEXICART-2 study). *Blood*. 2023.
20. Kastiris E., et al. Bispecific antibodies in AL amyloidosis: emerging clinical evidence. *Blood*. 2023.