

РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ • EDITORIAL

АМИЛОИД-АССОЦИИРОВАННЫЕ СОСТОЯНИЯ КАК ОТЯГОЩАЮЩИЙ ФАКТОР ЭНТЕЗОПАТИЙ: КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ

Шевченко Ю.Л.¹, Кокорин В.В.*^{1,2}

DOI: 10.25881/20728255_2026_21_2_4

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Москва² ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка», Москва

Резюме. Амилоидозы – группа патологических состояний, характеризующихся внеклеточным отложением амилоида (неправильно свернутых белков) в виде фибрилл, выявляемых при окраске Конго-красным. Амилоидные накопления обнаруживаются в периартикулярных тканях при различных нозологических формах. Их клиническая интерпретация принципиальна: транстиретиновый амилоид (ATTR) в карпальном канале может служить ранним маркером ATTR-кардиомиопатии; длительный очаг хронического воспаления (например, хронический остеомиелит) ассоциирован с риском AA-амилоидоза, включая кардиальное поражение; бактериальные амилоиды (curli) рассматриваются как потенциальный фактор поддержания воспаления и запуска амилоидогенеза в периартикулярных тканях. Концепция амилоид-ассоциированных состояний раскрывает роль амилоидной инфильтрации периартикулярных тканей в патогенезе энтезопатий и влияние диспротеиноза на свойства внеклеточного матрикса и персистирование ремоделирования энтезиса.

Практическое значение имеет раннее выявление амилоида в послеоперационных биоптатах периартикулярных тканей: его наличие следует рассматривать как «настораживающий признак», требующий обязательного субтипирования с помощью современных методов протеомики, что повышает точность ранней диагностики ATTR- и AL-вариантов кардиального поражения до клинической манифестации заболевания и влияет на дальнейшую тактику лечения пациента.

Ключевые слова: периартикулярные ткани, энтезис, энтезопатия, ангиогенез, амилоид, коллаgenoпатия, диспротеиноз, внеклеточный матрикс.

Энтезопатии – одна из наиболее частых причин периартикулярных болей у взрослого населения планеты. До настоящего времени нет точного этиопатогенетического определения их причин. Существующие теории (травматическая, аутоиммунная, инфекционная) не могут всесторонне объяснить природу этого заболевания. Вместе с тем, агрессивные внешние факторы (загрязнение окружающей среды, урбанизация, искусственно созданные инфекции и генномодифицированные продукты и т.п.) оказывают непосредственное влияние на гомеостаз организма человека, вызывая различного рода нарушения генетически заложенных программ регуляции и восстановления тканей. В качестве одной из вероятных причин этих нарушений рассматривают амилоид-ассоциированные процессы. По данным современных высокоточ-

AMYLOID-ASSOCIATED CONDITIONS AS AN AGGRAVATING FACTOR IN ENTHESOPATHIES: A CONCEPTUAL THEORY

Shevchenko Yu.L.¹, Kokorin V.V.*^{1,2}¹ Pirogov National medical and surgical Center, Moscow² P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital, Moscow

Abstract. Amyloidoses are a group of conditions in which extracellular amyloid deposits (misfolded proteins) are present in the form of fibrils. A special Congo red stain is used for their detection. Amyloid deposits are frequently found in periarticular tissues across various disease entities, and their clinical interpretation is essential: transthyretin amyloid (ATTR) in the carpal tunnel may serve as an early marker of future ATTR cardiomyopathy; a persistent focus of chronic inflammation (e.g., chronic osteomyelitis) is associated with a risk of AA amyloidosis, including cardiac involvement; bacterial amyloids (curli) are considered potential factors that sustain inflammation and initiate amyloidogenesis in periarticular tissues. The concept of amyloid-associated conditions highlights the role of amyloid infiltration of periarticular tissues in the pathogenesis of enthesopathies and the impact of dysproteinosis on extracellular matrix properties and persistent entheses remodeling.

The early detection of amyloid in surgical biopsies of periarticular tissue has practical significance: its presence should be considered as a "warning sign" requiring mandatory subtyping of the modern proteomic techniques (including LC-MS/MS). This approach improves the accuracy of early diagnosis of ATTR and AL variants of cardiac involvement prior to clinical manifestation of the disease and influences the further treatment strategy for the patient.

Keywords: periarticular tissues, entheses, enthesopathy, angiogenesis, amyloid, collagenopathy, dysproteinosis, extracellular matrix.

ствительных морфологических и протеомных методов исследования амилоидные отложения выявляются у внешне здоровых людей. Предполагается, что к 90 годам амилоид будет обнаруживаться в том или ином органе у 95% всех исследованных лиц [1–3].

Амилоид – это общий морфологический термин, обозначающий внеклеточные отложения неправильно структурированных белков, представляющих собой организованные нерастворимые бета-складчатые фибриллы (cross- β), которые определяются при окрашивании красителем Конго-красным и характеризуются яблочно-зеленым двойным лучепреломлением в поляризованном свете при гистологическом исследовании [4].

Переход от представления об «аморфном гиалине» к фибриллярной природе амилоида был подтвержден

* e-mail: kokorinvv@yandex.ru

электронномикроскопическими наблюдениями (выделение фибриллярного компонента) [5]. Помимо фибрилл описан и нефибриллярный компонент (в т.ч. пентагональные структуры), что отражает гетерогенность амилоидных отложений [6].

Группа заболеваний, объединённых общим морфологическим признаком -отложением амилоида в тканях, обозначается термином «амилоидозы». Базовые принципы классификации и правила обозначений сформулированы в рекомендациях Номенклатурного комитета Международного общества амилоидоза (ISA, *Amyloid nomenclature* 2016) [7], которые основаны на типе фибриллярного белка (белка-предшественника) (например, AL – лёгкие цепи иммуноглобулинов, ATTR – транстиретин, AA – сывороточный амилоид A), а также на выраженности распространённости процесса (локализованный или системный). Перечень амилоидогенных белков и отдельные положения номенклатуры комитет периодически актуализирует. Согласно обновлению (2024) у человека идентифицировано 42 амилоидных фибриллярных белка; 14 характеризуются системным отложением, 23 – локализованным, а 5 встречаются при обоих вариантах распространённости [8].

Формирование амилоидных отложений в тканях обусловлено тремя факторами: 1) длительной экспозицией в тканях амилоидогенных белков-предшественников (за счет избыточной продукции, конформационной нестабильности либо появления мутаций); 2) образованием и ростом фибрилл по механизму нуклеации-полимеризации; 3) недостаточным клиренсом белковых агрегатов и их стабилизации во внеклеточном матриксе [9; 10].

Амилоидоз характеризуется внеклеточным накоплением нерастворимых фибриллярных белковых комплексов и дезорганизацией тканевой архитектоники интерстициального матрикса [11–13]. Нефибрилярные компоненты отложений представлены протеогликанами, гликозаминогликанами [14] и сывороточным амилоидным Р-компонентом (SAP), который рассматривается как потенциальный фактор их устойчивости (персистирования) и усиления фибриллогенеза [15].

В настоящее время подтверждена возможность уменьшения амилоидных отложений при направленном терапевтическом воздействии на SAP-компонент [16].

Основные этиологические варианты системного амилоидоза (AL-амилоидоз, AA-амилоидоз, ATTR-амилоидоз).

AL-амилоидоз этиологически обусловлен клональными плазмоклеточными (реже – В-клеточными) нарушениями, при которых синтезируются моноклональные лёгкие цепи иммуноглобулинов с амилоидогенными свойствами. Клиническая выраженность процесса определяется как уровнем продукции и циркуляции белка-предшественника, так и конформационной (биофизической) нестабильностью, повышающей его агрегацию и фибриллогенез [9; 10].

AA-амилоидоз развивается на фоне хронического воспаления, при длительной гиперпродукции сывороточного амилоида A (SAA), последующей его фрагментацией и фибриллогенезом. Этиологической основой AA-амилоидоза выступают состояния с хронической провоспалительной нагрузкой (аутоиммунные заболевания, персистирующие инфекции и др.) [17; 18].

ATTR-амилоидоз (наследственный ATTRv и возраст-ассоциированный ATTRwt) обусловлен депонированием транстиретина (TTR). Этиологически ведущим звеном считается конформационная нестабильность тетрамера TTR с его диссоциацией на мономеры и последующей агрегацией амилоидных фибрилл; данный механизм имеет ключевое значение для развития кардиального поражения [18; 19].

Наряду с системными формами ATTR, клинический интерес представляет локальное отложение транстиретина в структурах периартикулярных тканей, например, при синдроме карпального канала (поперечная связка запястья, сухожильные влагалища). Выявление в них амилоида указанного типа, является ранним внесердечным признаком ATTR-кардиомиопатии задолго до появления клинической манифестации [10; 19–21].

К локальным (орган-специфическим) амилоидным поражениям относят, в частности, депозиты β -амилоида (A β) в головном мозге при болезни Альцгеймера, а также островковый амилоид поджелудочной железы при сахарном диабете 2 типа, характеризующийся отложением амилина (IAPP). Эти формы демонстрируют, что отложение амилоида может быть вызвано не только системной циркуляцией белка-предшественника, но и локальными особенностями его синтеза, протеолиза и клиренса в конкретной ткани [22; 23].

Упоминания об отложении амилоида в периартикулярных тканях впервые встречаются в работах W. Mohr (1976). Проведенное им исследование пациентов с ревматоидным артритом, остеоартрозом и карпальным туннельным синдромом, дало неоднозначный результат. В образцах указанных тканей при ревматоидном артрите (РА) амилоид не выявлялся, тогда как при остеоартрозе и карпальном туннельном синдроме был обнаружен в 8% случаев, преимущественно у пожилых пациентов. При отсутствии у пациентов клинических признаков системного амилоидоза, автор трактовал выявленные отложения как возраст-ассоциированное клинически незначимое явление [24].

В последующие годы (начиная с 1980-х гг.) совершенствование диагностических подходов и повышение чувствительности морфологических методов исследования привели к более частому выявлению микропреципитатов амилоида в суставах и прилежащих к ним структурах. Так, в аутопсийном исследовании Y. Goffin и соавт. (1981), выявили амилоид у 56% обследованных в тазобедренном и грудино-ключичном суставах, при этом отложения достоверно коррелировали с возрастом: более раннее и преимущественное отложение отмечалось в фиброзно-

хрящевом диске грудино-ключичного сочленения. В капсуле тазобедренного сустава амилоид обнаруживался в 23% случаев и сопровождался хондронидной метаплазией фиброзной части капсулы [25]. При аутопсийном исследовании коленного сустава С. Ladefoged выявил отложения амилоида в 93% случаев при использовании световой и электронной микроскопии [26; 27]. Близкие результаты отложения амилоида представили D. Mitrović и соавт. (1985): в аутопсийном материале коленного сустава типичные отложения обнаруживались в 58,5% случаев, а при биопсии резецированной головки бедренной кости после эндопротезирования тазобедренного сустава в 29% случаев [28].

Локальный (несистемный) амилоидоз может обнаруживаться и в других фиброзно-хрящевых структурах. Rumpelt H.J. и соавт. (1996) описали результаты биопсии фрагментов менисков, резецированных в ходе артроскопии коленного сустава, где так же были выявлены амилоидные отложения. При этом авторы отмечают увеличение этих отложений с возрастом [29]. Полученные данные подтверждают представление о «возрастном» или дегенеративно-ассоциированном локальном амилоидогенезе в тканях, богатых коллагеном и протеогликанами.

Вместе с тем, интерпретация «локально и клинически незначимо» сегодня требует аккуратности, особенно в отношении периартикулярных тканей. Современные исследования показали, что амилоид в операционной биопсии при стенозе позвоночного канала, коксартрозе, синдроме карпального канала и др. чаще представлен транстиретином и может служить ранним признаком системного ATTR-амилоидоза/ATTR-кардиомиопатии на доклинической стадии его манифестации [20; 21].

Системный AA-амилоидоз всегда сопровождает длительно текущий хронический процесс (РА, остеомиелит, лепра, туберкулез и т.п.) и связан с устойчивым повышением продукции сывороточного амилоида А. Длительная экспозиция белка-предшественника и образующиеся фрагменты SAA формируют в тканях (предсердие, ЖКТ, периартикулярные ткани) амилоидные отложения и дезорганизуют структуру внеклеточного матрикса [17]. Имеет значение то, что локальные амилоидные отложения выявляют в биоптатах, полученных в результате операций по поводу заболеваний опорно-двигательного аппарата, задолго до клинического проявления кардиомиопатии или энтеропатии (мальабсорбции). Вместе с тем, согласно систематическому обзору AA-амилоидоза при воспалительном артрите (2025), в работах, опубликованных до 2010 г., распространённость AA-амилоидоза при артрите варьирует в пределах 16,7–25,2%, тогда как в исследованиях после 2010 г. сообщается о его снижении до 0,7%; при анкилозирующем спондилите с 6,1–8,5% (до 2010 г.) до 1,1–1,3% (после 2010 г.). Эти наблюдения интерпретируют как потенциальное отражение более эффективного терапевтического контроля воспалительной активности на фоне современных иммуномодулирующих стратегий (в т.ч. биологических препаратов), однако сопоставление

оценок требует осторожности ввиду выраженной вариабельности, обусловленной различиями обследуемых групп и дизайна исследования (клинические когорты, скрининг, выбор диагностических критериев и методов верификации (объём морфологического подтверждения и типирования, а также длительность наблюдения и структура терапии и др.) [30; 31].

Отдельное направление этиопатогенетических исследований связано с изучением бактериального амилоида (curli) как потенциального фактора, способного поддерживать и модифицировать течение воспалительного процесса. Curli-фибриллы наиболее подробно изучены у представителей Enterobacterales (*Escherichia coli* и *Salmonella enterica*). Они представляют собой функциональные бактериальные амилоидные волокна, формирующие белковый компонент внеклеточного матрикса биоплёнок [32]. Основная их роль заключается в обеспечении адгезии бактериальных клеток к биотическим и абиотическим поверхностям и межклеточной коагрегации, что способствует первичной колонизации и последующей стабилизации биоплёночной структуры. За счёт формирования каркасной сети, curli повышают механическую прочность и устойчивость к неблагоприятным воздействиям внешней среды [27]. Клиническую значимость имеет то, что curli выступают фактором иммуномодуляции – распознаются механизмом врождённого иммунитета с вовлечением TLR2 (толл-подобного рецептора 2-го типа) и инфламмасомы NLRP3, что сопровождается провоспалительной активацией [23; 32].

Curli являются пусковым механизмом фибриллогенеза и отложения амилоида в тканях, модифицируют внеклеточный матрикс, усиливают выраженность аутоиммунных реакций и способствуют поддержанию хронического воспалительного ответа. В экспериментальных моделях *in vivo*, Miller A.L. и соавт. (2020) подтвердили их роль в возникновении и поддержании этих процессов при артрите коленного сустава [32; 33].

Концептуальная модель амилоид-ассоциированных состояний при энтезопатиях

Рассматривая энтезис как единый биомеханический узел анатомически и функционально взаимосвязанных тканей (сухожилие/связка, фиброзный хрящ, субхондральная кость, bursa, жировая подушка, прилежащая синовиальная оболочка и др.), энтезопатия представляется как патологический процесс, развивающийся преимущественно в коллагеново-протеогликановом каркасе внеклеточного матрикса перитезальных структур [34].

Патоморфологические исследования демонстрируют, что амилоидные отложения могут выявляться в фиброзно-хрящевых образованиях сустава (капсула, хрящ, мениски и т.п.) [27; 35]. Допустимо предположить, что подобные отложения могут формироваться в энтезис-ассоциированных зонах [25–29]. В этом контексте амилоидные преципитаты, взаимодействуя с компонентами внеклеточного матрикса и локальными клеточными

популяциями, могут рассматриваться как фактор, потенциально изменяющий биомеханические свойства ткани и характер ремоделирования внеклеточного матрикса в области энтезиса.

При этом следует подчеркнуть, что прямых клинико-морфологических исследований, специально оценивающих амилоид именно в энтезисе, недостаточно; следовательно, на текущем этапе исследования корректнее трактовать амилоидные скопления как фактор потенциально влияющий на локальные свойства межклеточного матрикса и изменяющий биомеханические свойства ткани.

Учитывая результаты исследований о микропреципитатах амилоида в фиброзно-хрящевых структурах, при ограниченности прямых клинико-морфологических данных в отношении энтезиса, концептуальная модель настоящего исследования предполагает, что амилоидная инфильтрация энтезиса изменяет его локальные биомеханические свойства, тем самым, влияет на характер ремоделирования тканей и способствует персистированию локального хронического воспаления.

В рамках концептуальной модели предполагается, что интеграция амилоидных скоплений во внеклеточный матрикс фиброзно-хрящевых зон приводит к взаимодействию с коллагеном, по сути «цементируя» его, и изменению биомеханических свойств ткани (повышается жёсткость, снижается вязкоупругость, нарушается вектор физиологической нагрузки). Ассоциированный с коллагеном амилоид и сывороточный Р-компонент формируют устойчивый к протеолизу комплекс, повышая стабильность отложений *in vivo*, резко затрудняя клиренс белковых агрегатов и продуктов тканевого повреждения клетками мононуклеарно-фагоцитарной системы. В результате, создаются аномальные участки концентрации механического напряжения, при которых воздействие сил, противоположных физиологической ориентации коллагеновых пучков, выполняющих энергорассеивающую функцию, приводит к повреждению энтезиса. Совокупность этих процессов способствует поддержанию воспалительно-репаративных программ матриксного ремоделирования (порочный круг «нагрузка → повреждение → воспаление → ремоделирование»).

Практическую значимость имеет не просто выявление амилоида в периартикулярных структурах (например, в операционных биоптатах по поводу карпального синдрома, стеноза позвоночного канала, коксартроза и т.д.), но и проведение обязательного его субтипирования. В подобных локализациях чаще всего выявляют ATTR-амилоид, который рассматривают как ранний внекардиальный признак, задолго предшествующий клинической манифестации кардиомиопатии [20; 21].

Обсуждение

Разные органы – один механизм: энтезопатии и «жёсткое сердце» – не столь разные «сущности», как принято считать. Эмбриологически сердце и большинство

элементов сухожильно-связочного аппарата (включая энтезисы) относятся к производным мезодермы: миокард и основная масса сердечных структур формируются из спланхической мезодермы латеральной пластинки, тогда как отдельные компоненты выходного тракта и процессы септации развиваются при участии клеток нервного гребня; энтезисы конечностей происходят преимущественно из мезенхимы латеральной пластинки (соматического листка), энтезисы туловища/осевого скелета – из производных параксиальной мезодермы (сомитов), а в краниофациальной области для части сухожильно-связочных структур возможен вклад клеток нервного гребня. Это согласуется с предположением о частично перекрывающихся мезенхимальных программах матриксного ответа при различии конкретных источников и тканевых ниш развития [36; 37].

Фенотип «жёсткого сердца» в литературе рассматривается как клинико-патофизиологический исход различных состояний, в результате накопления коллагена и/или инфильтрации амилоидными преципитатами, что приводит к ремоделированию интерстициального внеклеточного матрикса. Эти процессы, связанные с нарушением механочувствительной и/или аутоиммунно-воспалительной регуляции, способствуют формированию фиброза, повышению ригидности миокарда и развитию диастолической дисфункции [13; 38–45].

Основанием для сопоставления матриксных механизмов при энтезис-ассоциированных состояниях и кардиальной «жёсткости» является частичная общность задействованных клеточных пулов, прежде всего фибробластического ряда: в миокарде кардиальные фибробласты/миофибробласты рассматриваются как ключевые эффекторные клетки интерстициального ремоделирования и фиброза, тогда как в энтезис-ассоциированных тканях фибробластические популяции определяют поддержание и перестройку коллагеново-протеогликанового внеклеточного матрикса в условиях нагрузки [40–47].

Кардиальный AL-амилоидоз, ATTR-кардиомиопатия и интерстициальные коллаген-ассоциированные варианты ремоделирования миокарда (в т.ч. иммобилизирующий интерстициальный фиброз сердца) фенотипически конвергируют к общему механическому исходу – повышению жёсткости миокарда и развитию диастолической дисфункции [35; 48]. Несмотря на различие первичного депонируемого субстрата (амилоидные фибриллы при AL/ATTR и преимущественно коллагеновые фибриллы при фиброзе), общий патогенетический принцип может быть описан как «перегрузка внеклеточного матрикса» с нарушением его биохимических свойств, изменением клеточной механотрансдукции и вторичными микроциркуляторными эффектами [40–45; 48–50].

При AL-кардиомиопатии амилоидные отложения взаимодействуют с коллагеном VI типа, формируют вокруг него спиралевидную «обвивающую» суперструктуру, потенциально стабилизируя и снижая ее клиренс, что механически поддерживает фенотип «жёсткого

сердца» [51]. Аналогично и при ATTR-кардиомиопатии формируются конгофильные амилоидные преципитаты, морфологически связанные с пучками коллагеновых волокон, дезорганизующие матрикс; участие компонентов внеклеточного матрикса рассматривается как один из факторов стабилизации транстретиновых отложений [50; 52].

При иммобилизирующем интерстициальном фиброзе избыточная продукция коллагена I/III типов приводит к переполнению интерстициального пространства и росту жёсткости миокарда, а на поздних стадиях может сопровождаться внесосудистым сдавлением микроциркуляторного русла [40–45].

Эти наблюдения позволяют выдвинуть проверяемую гипотезу о существовании матрикс-ассоциированных стабилизирующих комплексов, включающих коллаген, амилоид и другие компоненты внеклеточного матрикса, способных к нуклеации/полимеризации и резистентных к физиологической элиминации. Их состав и структурная организация могут быть типированы методами тканевой протеомики (на основе масс-спектрометрии, ЖХ-МС/МС), а идентификация ключевых компонентов позволит уточнить их роль в патогенезе [51; 53].

Вместе с тем следует отметить, что, взаимодействие коллагена, амилоида и клеточных элементов индуцирует ряд механизмов усиливающих и поддерживающих патологический процесс:

- прямое матриксное взаимодействие, при котором коллаген (в частности, коллаген VI) формирует «оболочку» вокруг амилоидных фибрилл и образует с ними надмолекулярные (спиралевидные) суперструктуры, потенциально способствует стабилизации волокон и перестройке архитектуры внеклеточного матрикса [51];
- индукция фиброгенного ответа, когда амилоидные фибриллы изменяют фенотип и функцию фибробластов, нарушают ремоделирование внеклеточного матрикса: усиливается синтез коллагена, смещается баланс матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов (MMP/TIMP), снижается деградация коллагена. В результате накопления коллагена, растёт жёсткость миокарда и формируется порочный круг ремоделирования и диастолической дисфункции [54];
- биомеханический эффект в ответ на повышение жёсткости внеклеточного матрикса: инфильтрация коллаген-протеогликанового каркаса амилоидом и/или коллагеном усиливает механотрансдукционные сигналы фибробластов, стимулируя дифференцировку миофибробластов и коллагенообразование [55].

Матрикс-ориентированный принцип применим к энтезис-ассоциированным состояниям, поскольку энтезис и прилежащие структуры являются тканями с выраженным коллагеново-протеогликановым каркасом, чувствительным к механической нагрузке и ремоделиро-

ванию. В совокупности эти наблюдения поддерживают рассмотрение матриксного ремоделирования и сопровождающей его воспалительно-репаративной активации как потенциально общих механизмов, влияющих на формирование и персистенцию тканевой ригидности в разных анатомических локализациях.

Выводы и предложения

Несмотря на нозологические различия таких состояний, как амилоидоз, коллагено- и энтезопатия, их объединяет ряд общих патофизиологических признаков – диспротеиноз, дисколлагеноз и нарушение ремоделирования внеклеточного матрикса. Их этиологическая верификация имеет принципиальное значение для выбора тактики лечения пациента.

Интерстициальная коллагенопатия не исключает амилоидную инфильтрацию и наоборот; в ряде случаев эти процессы могут взаимно отягощать друг друга, представляя собой результат реализации ряда общих патологических механизмов.

На сегодняшний день, клинически принципиальны два диагностических этапа: морфологическая верификация амилоидных преципитатов (окраска Конго-красным, флуоресцентные методы – тиюфлавин и др.) и типирование амилоида, поскольку от белкового состава зависят вероятность системного процесса, спектр органного поражения и выбор терапевтической тактики. Современным и точным методом типирования является протеомика, использующая жидкостную хроматографию с последовательной двухступенчатой масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС), которая позволяет определить в биопсийном материале белок-предшественник [56; 57].

Анализ результатов операционной биопсии периартикулярной ткани, морфологического субтипирования амилоида и кардиологического скрининга позволит сформировать междисциплинарную стратегию ранней диагностики кардиомиопатии.

Практические рекомендации:

- обнаружение амилоида в послеоперационной биопсии периартикулярных тканей следует рассматривать как «настораживающий признак»; своевременная верификация и субтипирование амилоида повышает вероятность ранней диагностики ATTR- и AL-вариантов до клинической манифестации кардиального поражения [58].
- при длительно-выраженном, системном воспалительном заболевании (ревматоидный артрит, спондилоартриты, остеомиелит, лепра и т.п.) сохраняется высокий риск АА-амилоидоза, это требует контроля активности основного заболевания, динамической оценки поражения органов-мишеней и показателей хронического воспаления с амилоидогенным потенциалом (включая SAA, протеинурию и др.) [17; 30];
- операционные биоптаты выступают значимым диагностическим материалом, а морфологическое субтипирование амилоида – ключевым звеном меж-

дисциплинарной стратегии раннего распознавания сердечного амилоидоза [20; 21; 56; 58].

- использование ЖХ-МС/МС является важным шагом для дифференциальной диагностики возраст-ассоциированного локального и системного вариантов амилоидоза [56; 59].

Заключение

Объяснение патологического феномена в медицине возможно на разных уровнях – от клинического фенотипа и органной дисфункции до тканевой микроархитектоники, биомеханики внеклеточного матрикса и молекулярных взаимодействий, включая протеомный состав и супрамолекулярную организацию белковых агрегатов. В рамках существующих представлений, на сегодняшний день, мы во многом остаемся на уровне тканевой микроархитектоники и матриксной биомеханики.

Переход к молекулярному уровню – систематический анализ молекулярных взаимодействий, протеомного состава депозитов и их супрамолекулярной архитектуры, а также идентификация ключевых механочувствительных рецепторных и сигнальных контуров, вовлеченных в гиперпродукцию коллагена, потенциально позволит выявить ранее недооцененные механизмы патогенеза. Принципиально важно, что такой подход формирует основу для нового терапевтического направления: адресного вмешательства в супрамолекулярную организацию патологических белковых депозитов и их взаимодействия с компонентами внеклеточного матрикса (включая белки-стабилизаторы и «якорные» компоненты), с целью управляемого разобщения комплексов, усиления деградации и клиренса, а также таргетированной модуляции регуляторов коллагенообразования в фибробластах *in vivo*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Scott PP, Scott WW Jr, Siegelman SS. Amyloidosis: an overview. *Seminars in Roentgenology*. 1986; 21(2): 103-112. doi: 10.1016/0037-198X(86)90027-1.
2. Steiner I. The prevalence of isolated atrial amyloid. *J Pathol*. 1987; 153(4): 395-398. doi: 10.1002/path.1711530413.
3. Calkins E, Binette JP, Wright JR, Matsuzaki M, Ozdemir I. Some clinical observations on the nature of amyloid. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1970; 81: 34-42.
4. Leung N, Nasr SH. 2024 Update on Classification, Etiology, and Typing of Renal Amyloidosis: A Review. *American Journal of Kidney Diseases*. 2024; 84(3): 361-373. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.01.530.
5. Cohen AS, Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature*. 1959; 183(4669): 1202-1203. doi: 10.1038/1831202a0.
6. Bladen HA, Nylen MU, Glenner GG. The ultrastructure of human amyloid as revealed by the negative staining technique. *Journal of Ultrastructure Research*. 1966; 14(5): 449-459. doi: 10.1016/S0022-5320(66)80075-8.
7. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification. *International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines*. *Amyloid*. 2016; 23(4): 209-213. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986.
8. Buxbaum JN, Eisenberg DS, Fändrich M, et al. Amyloid nomenclature 2024: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 2024; 31(4): 249-256. doi: 10.1080/13506129.2024.2405948.
9. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *Journal of Internal Medicine*. 2021; 289(3): 268-292. doi: 10.1111/joim.13169.
10. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2021; 16: 1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
11. Picken MM. The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta Haematologica*. 2020; 143(4): 322-334. doi: 10.1159/000506696.
12. Kholová I, Niessen HWM. Amyloid in the cardiovascular system: a review. *Journal of Clinical Pathology*. 2005; 58(2): 125-133. doi: 10.1136/jcp.2004.017293.
13. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clinical Medicine (London)*. 2018; 18(S2): s30-s35. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s30.
14. Snow AD, Wight TN. Proteoglycans in the pathogenesis of Alzheimer's disease and other amyloidosis. *Neurobiology of Aging*. 1989; 10(5): 481-497. doi: 10.1016/0197-4580(89)90108-5.
15. Pepys MB, Rademacher TW, Amatayalakul-Chantler S, et al. Human serum amyloid P component is an invariant constituent of amyloid deposits and has a uniquely homogeneous glycostructure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994; 91(12): 5602-5606. doi: 10.1073/pnas.91.12.5602.
16. Richards DB, Cookson LM, Barton SV, et al. Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis. *Science Translational Medicine*. 2018; 10(422): 3128. doi: 10.1126/scitranslmed.aan3128.
17. Sack GH. Jr. Serum amyloid A – a review. *Molecular Medicine*. 2018; 24(1): 46. doi: 10.1186/s10020-018-0047-0.
18. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*. 2016; 8(6): 595-608. doi: 10.15252/emmm.201606210.
19. Westermark P, Andersson A, Westermark GT. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiological Reviews*. 2011; 91(3): 795-826. doi: 10.1152/physrev.00042.2009.
20. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 72(17): 2040-2050. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.092.
21. Debonnaire P, Claeys M, De Paepe P, et al. Prospective screening for transthyretin cardiac amyloidosis in spinal stenosis surgery patients: results of the CASS study. *JACC: CardioOncology*. 2023; 5(6): 836-838. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.012.
22. Hirschfield GM, Hawkins PN. Amyloidosis: new strategies for treatment. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2003; 35(12): 1608-1613. doi: 10.1016/S1357-2725(03)00169-9.
23. Rapsinski GJ, Wynosky-Dolfi MA, Oppong GO, et al. Toll-like receptor 2 and NLRP3 cooperate to recognize a functional bacterial amyloid, curli. *Infection and Immunity*. 2015; 83(2): 693-701. doi: 10.1128/IAI.02370-14.
24. Mohr W. Amyloid deposits in the periarticular tissue. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 1976; 35(11-12): 412-417.
25. Goffin YA, Thoua Y, Potvliege PR. Microdeposition of amyloid in the joints. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1981; 40(1): 27-33. doi: 10.1136/ard.40.1.27.
26. Ladefoged C. Amyloid in osteoarthritic hip joints: deposits in relation to chondromatosis, pyrophosphate, and inflammatory cell infiltrate in the synovial membrane and fibrous capsule. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1983; 42(6): 659-664. doi: 10.1136/ard.42.6.659.
27. Ladefoged C. Amyloid deposits in the knee joint at autopsy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1986; 45(8): 668-672. doi: 10.1136/ard.45.8.668.
28. Mitrovic DR, Stankovic A, Quintero M, Ryckewaert A. Amyloid deposits in human knee and hip joints. *Rheumatology International*. 1985; 5(2): 83-89. doi: 10.1007/BF00270302.
29. Rumpelt HJ, Braun A, Spier R, et al. Localized amyloid in the menisci of the knee joint. *Pathology Research and Practice*. 1996; 192(6): 547-551. doi: 10.1016/S0344-0338(96)80104-X.

30. Savadogo B, Fahed H, Sellam J, et al. AA amyloidosis in inflammatory joint diseases: a systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2025; 74: 152762. doi: 10.1016/j.semarthrit.2025.152762.
31. Niggemeyer O, Steinhagen J, Deuretzbacher G, et al. Amyloid deposition in osteoarthritis of the hip. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2011; 131(5): 637-643. doi: 10.1007/s00402-010-1187-z.
32. Miller AL, Bessho S, Grando K, Tükel Ç. Microbiome or infections: amyloid-containing biofilms as a trigger for complex human diseases. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12: 638867. doi: 10.3389/fimmu.2021.638867.
33. Miller AL, Pasternak JA, Medeiros NJ, et al. In vivo synthesis of bacterial amyloid curli contributes to joint inflammation during *S. Typhimurium* infection. *PLOS Pathogens*. 2020; 16(7): e1008591. doi: 10.1371/journal.ppat.1008591.
34. Benjamin M, Moriggi B, Brenner E, et al. The “enthesis organ” concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis & Rheumatism*. 2004; 50(10): 3306-3313. doi: 10.1002/art.20566.
35. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circulation Research*. 2021; 128(10): 1554-1575. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318187.
36. Prummel KD, Nieuwenhuize S, Mosimann C. The lateral plate mesoderm. *Development*. 2020; 147(12): 175059. doi: 10.1242/dev.175059.
37. Brent AE, Schweitzer R, Tabin CJ. A somitic compartment of tendon progenitors. *Cell*. 2003; 113(2): 235-248. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00268-X.
38. Franssen C, González Miqueo A. The role of titin and extracellular matrix remodelling in heart failure with preserved ejection fraction. *Netherlands Heart Journal*. 2016; 24(4): 259-267. doi: 10.1007/s12471-016-0812-z.
39. Brower GL, Janicki JS. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006; 30(4): 604-610. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.07.006.
40. Шевченко Ю.Л. Иммобилизирующий интерстициальный фиброз сердца. Часть 1 // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т.17. – №2. – С.4-10. [Shevchenko YuL. Immobiliziruyushchiy interstitsial'nyy fibroz serdtsa. Chast' 1. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N. I. Pirogova. 2022; 17(2): 4-10. (In Russ.)] doi: 10.25881/20728255_2022_17_2_4.
41. Шевченко Ю.Л., Ульбашев Д.С. Иммобилизирующий интерстициальный фиброз сердца. Часть 2 // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т.17. – №3. – С.4-10. [Shevchenko YuL, Ul'bashev DS. Immobiliziruyushchiy interstitsial'nyy fibroz serdtsa. Chast' 2. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N. I. Pirogova. 2022; 17(3): 4-10. (In Russ.)] doi: 10.25881/20728255_2022_17_3_4.
42. Шевченко Ю.Л., Плотницкий А.В., Судилковская В.В., Дубова Е.А., Ульбашев Д.С. Морфология и маркеры иммобилизирующего интерстициального фиброза сердца // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т.17. – №3. – С.84-93. [Shevchenko YuL, Plotnitskiy AV, Sudilovskaya VV, Dubova EA, Ul'bashev DS. Morfologiya i markery immobiliziruyushchego interstitsial'nogo fibroza serdtsa Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N. I. Pirogova. 2022; 17(3): 84-93. (In Russ.)] doi: 10.25881/20728255_2022_17_3_84.
43. Шевченко Ю.Л., Плотницкий А.В., Ульбашев Д.С. Первичный и вторичный (индуцированный) иммобилизирующий интерстициальный фиброз сердца // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т.17. – №4. – Ч.2. – С.136-142. [Shevchenko YuL, Plotnitskiy AV, Ul'bashev DS. Pervichnyy i vtorichnyy (indutsirovanny) immobiliziruyushchiy interstitsial'nyy fibroz serdtsa. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N. I. Pirogova. 2022; 17(4 Pt. 2): 136-142. (In Russ.)] doi: 10.25881/20728255_2022_17_4_2_136.
44. Shevchenko YuL, Plotnitskiy AV, Ulbashev DS. Immobilizing interstitial cardiac fibrosis. *Cardiology Research*. 2023; 14(2): 123-132. doi: 10.14740/cr1467.
45. Шевченко Ю.Л. Иммобилизирующий интерстициальный фиброз сердца как самостоятельная причина развития хронической сердечной недостаточности // Экология и развитие общества. – 2024. – №3-4(43). – С.42–54. [Shevchenko YuL. Immobiliziruyushchiy interstitsial'nyy fibroz serdtsa kak samostoyatel'naya prichina razvitiya khronicheskoy serdec'hnoy nedostatochnosti. Ekologiya i razvitie obshchestva. 2024; 3-4(43): 42-54. (In Russ.)]
46. Tallquist MD, Molkentin JD. Redefining the identity of cardiac fibroblasts. *Nature Reviews Cardiology*. 2017; 14(8): 484-491. doi: 10.1038/nrcardio.2017.57.
47. Killian ML. Growth and mechanobiology of the tendon-bone enthesis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2022; 123: 64-73. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.07.015.
48. Schelbert EB, Butler J, Diez J. Why Clinicians Should Care About the Cardiac Interstitium. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019; 12(11, Pt. 2): 2305-2318. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.04.025.
49. Pucci A, Aimo A, et al. Amyloid Deposits and Fibrosis on Left Ventricular Endomyocardial Biopsy Correlate With Extracellular Volume in Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American Heart Association*. 2021; 10(20): e020358. doi: 10.1161/JAHA.120.020358.
50. Lavatelli F, Marchese L, Mangione PP, et al. Role of extracellular space and matrix remodeling in cardiac amyloidosis. *Matrix Biology*. 2025; 140: 100-112. doi: 10.1016/j.matbio.2025.07.004.
51. Schulte T, Chaves-Sanjuan A, Speranzini V, et al. Helical superstructures between amyloid and collagen in cardiac fibrils from a patient with AL amyloidosis. *Nature Communications*. 2024; 15(1): 6359. doi: 10.1038/s41467-024-50686-2.
52. Lewkowicz E, Jayaraman S, Gursky O. Molecular basis for non-invasive diagnostics of cardiac amyloids using bone tracers. *Biomaterials Science*. 2024; 12: 4275-4282. doi: 10.1039/D4BM00816B.
53. Colombat M, Gaspard M, Camus M, et al. Mass spectrometry-based proteomics in clinical practice amyloid typing: state-of-the-art from a French nationwide cohort. *Haematologica*. 2022; 107(12): 2983-2987. doi: 10.3324/haematol.2022.281431.
54. Biolo A, Ramamurthy S, Connors LH, et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in cardiac amyloidosis: relationship to structural, functional myocardial changes and to light chain amyloid deposition. *Circulation: Heart Failure*. 2008; 1(4): 249-257. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.788687.
55. Huang X, Yang N, Fiore VF, et al. Matrix stiffness-induced myofibroblast differentiation is mediated by intrinsic mechanotransduction. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2012; 47(3): 340-348. doi: 10.1165/rcmb.2012-0050OC.
56. Dasari S, Theis JD, Vrana JA, et al. Amyloid typing by mass spectrometry in clinical practice: a comprehensive review of 16,175 samples. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020; 95(9): 1852-1864. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.029.
57. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*. 2009; 114(24): 4957-4959. doi: 10.1182/blood-2009-07-230722.
58. Winger AE, Phelps BM, Le JT, et al. Musculoskeletal pathology as an early warning sign of systemic amyloidosis: a systematic review of amyloid deposition and orthopedic surgery. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021; 22(1): 51. doi: 10.1186/s12891-020-03912-z.
59. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *The Lancet*. 2016; 387(10038): 2641-2654. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X.
60. Kim AB, Xiao Q, Yan P, et al. Chimeric antigen receptor macrophages target and resorb amyloid plaques. *JCI Insight*. 2024; 9(6): e175015. doi: 10.1172/jci.insight.175015.