

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36



Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики транстиретинового амилоидоза с полинейропатией

С.С. Никитин¹, С.Н. Бардаков², Н.А. Супонева³, И.В. Жиров⁴, Т.А. Адян¹, Д.А. Гришина³, Р.В. Деев⁵

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России; Россия, 121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а;

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Сергей Сергеевич Никитин Nikitin-s@bk.ru

Транстиретиновый амилоидоз (ATTR-амилоидоз) – системное прогрессирующее фатальное заболевание, для которого в последнее время предложена модифицирующая терапия, задерживающая прогрессирование болезни и улучшающая качество жизни пациента. Задержка диагностики ATTR-амилоидоза связана с неоднородностью проявлений болезни, а также с недостаточной информированностью врачей разных специальностей о заболевании. Представлен обзор последних исследований по симптоматике, диагностике, молекулярно-генетическим характеристикам ATTR-амилоидоза и самых частых форм болезни с преимущественным вовлечением периферических нервов и сердца, а также почек, желудочно-кишечного тракта и глаз. Рассмотрены международные согласительные рекомендации по диагностике при подозрении на наличие ATTR-амилоидоза с использованием современных методов, облегчающие раннюю и точную диагностику. Рассматриваются причины и самые частые ошибочные диагнозы ATTR-амилоидоза, также приводящие к задержке своевременного назначения терапии. Молекулярно-генетическое тестирование следует рассматривать на ранней стадии обследования пациента с необъяснимой периферической нейропатией и кардиомиопатией. Диагностический алгоритм, основанный на начальных симптомах и проявлениях со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, облегчает идентификацию пациента с клиническим подозрением на ATTR-амилоидоз врачом общей практики. Ранняя диагностика критически важна для пациентов с ATTR-полинейропатией, так как раннее назначение препарата Виндакель (тафамидис), зарегистрированного в РФ в 2017 г., позволяет получить значимый клинический эффект. Своевременное назначение препарата Виндакель достоверно замедляет прогрессирование болезни, улучшает прогноз и качество жизни пациентов с ATTR-полинейропатией.

Ключевые слова: ATTR-амилоидоз, ATTRv, hATTR, полинейропатия, кардиомиопатия, транстиретиновый амилоидоз

Для цитирования: Никитин С.С., Бардаков С.Н., Супонева Н.А. и др. Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики транстиретинового амилоидоза с полинейропатией. Нервно-мышечные болезни 2021;11(3):12–36. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36.

Phenotypic heterogeneity and diagnostic features of transthyretin amyloidosis with polyneuropathy

S.S. Nikitin¹, S.N. Bardakov², N.A. Suponeva³, I.V. Zhironov⁴, T.A. Adyan¹, D.A. Grishina³, R.V. Deev⁵

¹Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

²Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

³Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

⁴National Medical Cardiology Research Center; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., 121552 Moscow, Russia;

⁵North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Sergey Sergeevich Nikitin Nikitin-s@bk.ru

Transthyretin amyloidosis (ATTR-amyloidosis) is a systemic progressive fatal disease, for which a modifying therapy has recently been proposed that delays the progression of the disease and improves the patient's quality of life. The delay in the diagnosis of ATTR-amyloidosis is associated with the heterogeneity of the manifestations of the disease, as well as insufficient awareness of doctors of different specialties about the disease. A review of recent studies on the symptomatology, diagnosis, molecular genetic characteristics of ATTR-amyloidosis and the most common forms of the disease with the predominant involvement of peripheral nerves and the heart, as well as the kidneys, gastrointestinal tract, and eyes is presented. The international consensus recommendations for the diagnosis of suspected ATTR-amyloidosis using modern methods that facilitate early and accurate diagnosis are discussed. The reasons and the most frequent misdiagnoses of ATTR-amyloidosis, which also lead to a delay in the timely appointment of therapy, are considered. Molecular genetic testing should be considered early in the evaluation of a patient with unexplained peripheral neuropathy and cardiomyopathy. A diagnostic algorithm based on the initial symptoms and manifestations of the cardiovascular and nervous systems facilitates the identification of a patient with clinical suspicion of ATTR-amyloidosis by the general practitioner. Early diagnosis is critically important for patients with ATTR polyneuropathy, since the early prescription of Vyndaqel (tafamidis), registered in the Russian Federation in 2017, allows a significant clinical effect to be obtained. Timely administration of Vyndaqel significantly slows down the progression of the disease, improves the prognosis and quality of life in patients with ATTR polyneuropathy.

Key words: ATTR amyloidosis, ATTRv, hATTR, polyneuropathy, cardiomyopathy, transthyretin amyloidosis

For citation: Nikitin S.S., Bardakov S.N., Suponeva N.A. et al. Phenotypic heterogeneity and diagnostic features of transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(3):12–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36.

Амилоидоз — полисистемное заболевание с широким спектром клинических проявлений, часто имитирующих патологию разных внутренних органов и систем. Это приводит к поздней постановке правильного диагноза и задержке начала лечения, что ухудшает прогноз и создает угрозу жизни пациента. Частота выявления амилоидоза варьирует от 0,1 до 6,6 % [1–3]. Настороженность относительно этого диагноза позволяет предотвратить инвалидизацию пациентов вследствие мультисистемного поражения.

Амилоидоз характеризуется отложением во внеклеточном матриксе разных органов и тканей гликопротеида амилоида, состоящего из нерастворимых фибриллярных белковых скоплений с широкой антипараллельной бета-складчатой структурой [4]. Полисахариды в составе амилоида в основном представлены галактозой, глюкозой, реже — галактозаминами, глюкозаминами, маннозой и фруктозой [1]. Белковые и углеводные фракции образуют между собой прочную связь, обеспечивающую устойчивость структуры амилоида [5]. До 10–15 % общей массы тканевого амилоида составляет фибриллярный белок P (P-компонент), идентичный при всех вариантах амилоидоза. Его роль до конца не изучена [4, 6, 7]. Сегодня известно около 36 белков-предшественников, способных к формированию амилоида при определенных условиях, что определяет патогенез и течение болезни [8]. В патогенезе значение имеет амилоидогенность белка-предшественника, специфичного для каждой формы амилоидоза. Современная классификация амилоидов основана на типе амилоидного белка [9]. Во всех случаях «А» означает «амилоид», следующая аббревиатура обозначает тип белка (например, AL — амилоид, полученный из легких цепей иммуноглобулина (от англ. L —

light); ATTR — амилоид, полученный из транстиретина; β 2M — β 2-микроглобулин; В — В-протеин; IAPP — островковый амилоидный полипептид и т. п.). Разные типы амилоидоза характеризуются разной тропностью тканей для отложений амилоида, а также могут быть приобретенными или наследственными. Наиболее распространенными вариантами на территории РФ являются AL-, AA-, ATTR- и β 2M (диализный) амилоидозы [1, 3]. Как уже отмечено выше, по определению Международного общества амилоидоза (International Society of Amyloidosis, ISA) термин «амилоидоз» используется для описания гетерогенных состояний, при которых преимущественно во внеклеточном пространстве обнаруживаются фибриллы неправильно сложенного белка, окрашиваемого в биоптате конго красным и имеющего желто-зеленое двойное лучепреломление в поляризованном свете [10]. Ультроструктурными методами показано, что все типы амилоида представлены жесткими неветвящимися фибриллами диаметром 90–120 Å, которые состоят из 4–6 протофиламентов с антипараллельной бета-складчатой структурой, что и определяет двойное лучепреломление.

Наследственный амилоидоз входит в группу болезней, наследуемых по аутосомно-доминантному типу и связанных с появлением мутантных белковых форм амилоидных фибрилл. В соответствии с рекомендациями ISA для амилоидных болезней, связанных с мутантными белками, рекомендуется использовать термин «наследственный», а не «семейный» амилоидоз. Также вместо обозначений “ATTRm” (от англ. m — mutant, мутантный) или “hATTR” (от англ. h — hereditary, наследственный) предложен термин «наследственный ATTRv», где “v” означает вариант (от англ. variant). Обозначение “ATTRwt” используется для демонстрации

связи состояния с белком дикого типа в отличие от варианта (от англ. wt – wild type, дикий тип).

Развитие ATTRv-амилоидоза обусловлено наличием мутаций, кодирующих структуру белка транстретина – предшественника амилоида, синтезируемого печенью из составляющей фракции преальбумина и выполняющего функции транспортного белка тироксина и ретинола. Сегодня уже описано более 130 патогенных мутаций, кодирующих структуру белка транстретина (ATTR) [11].

Транстретин – тетрамерный белок, состоящий из 4 идентичных субъединиц. Мутации приводят к замене в структуре транстретина аминокислот с формированием нестабильных мономеров. Преципитация белка и последующая полимеризация заканчиваются образованием амилоидных фибрилл. Особенности распределения амилоида в органах и тканях связывают с типом амилоидогенной мутации [12]. У 1/3 больных ATTRv-амилоидозом в клинической картине превалирует поражение периферической нервной системы, у 1/3 пациентов доминируют кардиологические проявления, что говорит о формировании амилоидной (транстретинозой) кардиомиопатии. В остальных случаях формируется смешанный клинический вариант [13, 14].

После первых эндемичных описаний в Португалии [15] очаги болезни были выявлены в Швеции, Японии и Бразилии [16, 17], небольшие эндемические очаги обнаружены на Кипре [18], Майорке [19] и в Болгарии [20]. Наследственные формы ATTR-амилоидоза сегодня описаны в 36 странах мира [17, 21].

Распространенность болезни в эндемичных районах оценивается примерно в 1/1000 человек, а с учетом случаев наследственной ATTR-полинейропатии, зарегистрированных в 36 странах мира, расчетная распространенность в мире оценивается сегодня как 1/1 000 000 человек [22]. Данные по Российской Федерации в настоящее время отсутствуют.

Основные фенотипы ATTRv-амилоидоза

Нейропатия при ATTRv-полинейропатии. Фенотип в эндемичных районах мира ATTRv-полинейропатии с учетом семейного анамнеза характеризуется поражением тонких волокон по восходящему типу (боль, онемение и парестезии стоп) с вегетативными проявлениями в виде сухости, шелушения кожи стоп, дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эректильных нарушений и ортостатической гипотензии или без них. Часто есть жалобы на общую утомляемость, внезапную потерю массы тела. Следует отметить, что в дебюте нарушения трудно отличить от изменений у пациентов с полинейропатией при диабете [23]. Заболевание в зависимости от эндемичности региона отличается возрастом начала: в Португалии и Бразилии – 30–40 лет (до 80 % больных), в то время как в Швеции в основном дебют болезни приходится на 60–70 лет [2, 24, 25].

В Японии показано бимодальное распределение по возрасту начала: один пик приходится на 30–40 лет (раннее начало), а другой – на 60 и более лет (позднее начало) [26].

Как следует из вышесказанного, на основании возраста дебюта ATTRv-амилоидоз подразделяют на случаи с ранним (до 50 лет) и поздним (после 50 лет) началом. По клиническим проявлениям больше всего изучены случаи, ассоциированные с самой частой мутацией Val30Met, которые могут различаться в зависимости от возраста дебюта полинейропатии (табл. 1) [27]. Следует помнить, что даже при одном и том же генотипе клинико-патологические изменения могут различаться в разных возрастных группах [28].

На примере самой частой мутации Val30Met можно видеть, насколько вариабельным патологическим состоянием является ATTRv-полинейропатия в зависимости от возраста начала болезни, что подчеркивает неоднородность обсуждаемого заболевания даже для эндемичных районов. Раннее начало в большей степени соответствует классическому варианту болезни, с вовлечением вегетативной нервной системы, но при этом пациенты дольше сохраняют независимость передвижения и имеют большую продолжительность жизни (до 10–20 лет с момента начала) [2]. Пациенты с поздним началом с мутацией Val30Met или без нее обычно болеют тяжело, имеют поражение сердца и меньшую продолжительность жизни (средняя выживаемость – 7 лет с начала болезни) [29–31]. Прогноз всегда намного хуже для пациентов с преимущественно или исключительно сердечной недостаточностью (ожидаемая продолжительность жизни обычно не превышает 2–5 лет с момента появления симптомов) [29–31].

Необходимо повторить, что большинство мутаций TTR приводят к нейропатическому или смешанному фенотипу, хотя для ряда мутаций известны относительно изолированные кардиомиопатии. Следующие варианты мутаций приводят преимущественно к поражению сердца: Val122Ile, Ile68Leu, Thr60Ala и Leu111Met [32, 33], в то время как мутации Ala97Ser and Ser50Arg ассоциированы с чисто неврологическими изменениями [29, 34].

Предпринимаются попытки связать фенотип ATTRv-полинейропатии с характеристиками амилоидных фибрилл. При анализе биоптата жира передней стенки живота показано, что для раннего дебюта ATTRv-полинейропатии характерно наличие полноразмерных фибрилл, а появление фибрилл разной длины (смешанные фрагменты белка TTR) ассоциируется с нейропатией, поражением сердца и поздним началом болезни [35]. Обсуждается стабильность белка TTR как главного фактора образования амилоидных фибрилл при наследственных вариантах ATTR-амилоидоза [36, 37].

Для неэндемичных районов, к которым относится РФ, основные ранниестораживающие клинические

Таблица 1. Основные характеристики ATTRv-амилоидоза, обусловленного мутацией Val30Met, в зависимости от времени появления первых симптомов [27]

Table 1. The main characteristics of ATTR-amyloidosis caused by the Val30Met mutation depending on the time of the appearance of the first symptoms [27]

Показатель Parameter	Мутация Val30Met Mutation Val30Met	
	Раннее начало (до 50 лет) Early onset (before 50 years)	Позднее начало (после 50 лет) Late onset (after 50 years)
Страна (эндемичный район) Country (endemic region)	Бразилия, Швеция, Португалия, Япония Brazil, Sweden, Portugal, Japan	Великобритания, Италия, США, Франция, Швеция, Япония Great Britain, Italy, USA, France, Sweden, Japan
Семейный анамнез, % Family history, %	94	48
Периферическая полинейропатия, % Peripheral polyneuropathy, %	57	81
Вегетативная нейропатия, % Autonomic neuropathy, %	48	10
Непреднамеренная потеря массы тела, % Unintentional weight loss, %	5	0
Среднее время до потребности в опоре при ходьбе, лет Average time to the need for support when walking, years	>5,6	3
Среднее время до необходимости использования кресла-каталки, лет Average time to the need to use a wheelchair, years	10	6
Состояние сердца Heart condition	Прогрессирующее нарушение проведения Progressive conduction disorder	Рестриктивная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, прогрессирующее нарушение проведения Restrictive cardiomyopathy, heart failure, progressive conduction disorder
Средняя выживаемость от первых симптомов, лет Average survival from the first symptoms, years	11	7,3
Причина смерти Cause of death	Кахексия, инфекции Cachexia, infections	Сердечная недостаточность, внезапная смерть, кахексия или вторичная инфекция Heart failure, sudden death, cachexia or secondary infections

признаки ATTRv-амилоидоза касаются изменений, проявляющихся полинейропатией. Заболевание обычно дебютирует с поражения дистальных мало- или немиелинизированных сенсорных нервных волокон Аδ- и С-типа (полинейропатия тонких волокон), приводящего к нарушению температурной и болевой чувствительности в стопах, нейропатическому болевому синдрому, при этом суставно-мышечное чувство и вибрационная чувствительность могут оставаться сохраненными [38]. По мере прогрессирования болезни вовлекаются толстые сенсорные и моторные волокна, развивается симметричная аксональная полинейропатия, чувствительные нарушения распространяются во восходящему типу на голени, бедра, руки, появляются вегетативные расстройства [39]. В тех случаях, когда в дебюте болезни обнаруживаются признаки автономной дисфункции, это в первую очередь проявляется нарушениями со стороны сердечно-сосудистой

системы (ортостатическая гипотензия, аритмия), ЖКТ (чередование постпрандиальной диареи и констипации, непреднамеренное снижение массы тела), мочеполовой системы (эректильная дисфункция, дизурические расстройства) [40, 41]. Попытка привязки вегетативных нарушений к типу мутации в регистре THAOS продемонстрировала, что частота вегетативной дисфункции выше при мутации Val30Met и при этом ниже у лиц с поражением сердца [42, 43]. Кроме того, у пациентов с мутациями Val30Met среднее время от начала первых признаков болезни до первых вегетативных симптомов оказалось самым коротким и составило 2,7 года [43]. Вегетативные нарушения были умеренными у больных с мутациями Glu89G и Phe64Leu и тяжелыми при мутации Thr49Ala [44]. У пациентов с мутациями Phe64Leu не было вегетативных нарушений в дебюте, но в последующем они появились в среднем в течение 4 лет от начала болезни; у пациентов

с мутацией Thr49Ala вегетативные симптомы присутствовали в 50 % случаев в дебюте [44]. Вегетативные симптомы оказались характерными для больных с мутациями Ser50Arg, Ser52Pro и Gly47Ala [45], так же как и для мутаций Thr60Ala и Ser77Tyr [46]. В исследовании NEURO-TTR у 172 пациентов разного возраста и разной тяжести АТТР-полинейропатией, ассоциированной с 27 разными мутациями (Val30Met в 52 % случаев), у 70 % больных выявлено вовлечение тонких, толстых и вегетативных волокон. Вегетативная дисфункция чаще всего ассоциирована с мутацией Thr60Ala, изменения в почках — с мутацией Val30Met.

При обсуждении вегетативных нарушений следует подчеркнуть необходимость их выявления на ранних стадиях АТТРv-амилоидоза, а не при ретроспективном анализе в далеко зашедших случаях, что является залогом сокращения времени установления диагноза и эффективной помощи пациенту [46].

К другому раннему неспецифическому настораживающему признаку болезни можно отнести синдром карпального канала (СКК), особенно в случаях его развития с двух сторон и при отсутствии ожидаемого эффекта декомпрессии [47]. В ретроспективном исследовании, включавшем 76 пациентов с АТТРv-полинейропатией, СКК был начальным симптомом в 33 % случаев амилоидоза, при этом другие симптомы появились в среднем только через 4,6–5,6 года [44]. Показано, что СКК предшествует появлению признаков вовлечения сердца до 5–9 лет [48].

Описаны 4 фенотипа АТТРv-амилоидоза из неэндемичных районов, для которых вовлечение тонких нервных волокон было обнаружено только у 33 % пациентов и не является ведущим симптомом [49–51]. Также есть описания восходящей полинейропатии с поражением всех видов чувствительности, утратой рефлексов, атактической нейропатией и признаков мультифокальной и чисто моторной нейропатии [50, 52–55]. Малое число описанных случаев или возможная казуистика (например, пациент с АТТР-амилоидозом под маской бокового амиотрофического склероза [56]) не должны снижать уровень настороженности о возможном амилоидозе генетической природы. Задержка установления диагноза остается проблемой для всех стран, несмотря на повышение осведомленности врачей о АТТРv-амилоидозе, что в первую очередь связано с неспецифичностью мультисистемных нарушений и симптомов, которые, особенно в дебюте, часто имитируют многие более распространенные патологические состояния [57, 58]. Кроме того, даже при наличии одной и той же точечной мутации существуют клиническая гетерогенность и широкий спектр клинических проявлений внутри и между этническими группами [2].

Попытки анализа факторов, возможно, влияющих на возраст начала, фенотип и фенотипическую экспрессию в семьях с мутациями Val30Met, а также географического происхождения и пола родителя, от ко-

торого унаследована мутация, не увенчались успехом [24, 25, 59–62].

Таким образом, при наличии хронической прогрессирующей полинейропатии с дебютом во взрослом возрасте с чувствительными, вегетативными и/или моторными симптомами после исключения самых частых причин хронических полинейропатий (сахарный диабет, токсическая, лекарственная полинейропатия) необходимо провести электродиагностическое исследование для исключения вовлечения в процесс периферических нервов.

Учитывая системность поражения при АТТР-полинейропатии, при дифференциальной диагностике причин хронической полинейропатии необходимо обязательно оценивать наличие поражения других органов и систем, в особенности сердца и почек.

Для проведения обследования на наличие АТТР-полинейропатии пациента также можно направить в один из референсных центров (список центров см. в конце статьи).

Поражение сердца при АТТРv-амилоидозе

При наличии у пациента хронической прогрессирующей полинейропатии необходимо направить его к кардиологу, чтобы провести обследование для исключения «красных флагов» амилоидной кардиомиопатии (рис. 1).

Следующим этапом скринингового обследования пациента с подозрением на амилоидную кардиомиопатию являются регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях, трансторакальная эхокардиография и анализ лабораторных маркеров (табл. 2).

Тем не менее при АТТРv-амилоидозе в единичных случаях встречается изолированное вовлечение сердца [64, 65, 71].

Установление диагноза АТТР-амилоидоза зависит от информированности кардиолога. Следует отметить, что амилоидоз, белком-предшественником которого является транстиретин, является самым частым вариантом в кардиологической практике [2, 3, 63–68, 72]. Из эпидемиологических исследований известно, что 17 % пациентов с АТТР-амилоидозом с поражением сердца до установления диагноза посещали как минимум 5 разных специалистов [2], неправильно диагноз был установлен у 50 % пациентов с мутантным и у 39 % пациентов с диким типом АТТР-амилоидоза [63, 73], 75 % пациентов получали терапию по поводу другого диагноза [63], средняя задержка установления правильного диагноза составляет 39 (8–78) мес [63, 67], у 42 % пациентов диагноз установлен больше чем через 4 года после появления первых симптомов [66]. По данным последнего обзора, средневзвешенные средние значения и медианы задержки установления диагноза у пациентов с поражением сердца составляют 6,1 и 3,4 года для АТТРwt-кардиомиопатии, 5,7 и 2,6 года для АТТРv-кардиомиопатии. Частота установления



Рис. 1. Клинико-демографические «красные флаги», требующие направления к кардиологу для исключения амилоидной кардиомиопатии [2, 3, 47, 63–69]
Fig. 1. Clinical and demographic “red flags” requiring referral to a cardiologist to exclude amyloid cardiomyopathy [2, 3, 47, 63–69]

Таблица 2. «Красные флаги» амилоидной кардиомиопатии при скрининговом обследовании [2, 3, 63–68, 70]

Table 2. “Red flags” of amyloid cardiomyopathy during screening examination [2, 3, 63–68, 70]

Исследование Study	Результаты Results
Электрокардиография Electrocardiography	Широкий комплекс QRS; несоответствие между вольтажом и массой миокарда; псевдоинфарктные изменения A wide range of QRS; discrepancy between the voltage and the mass of the myocardium; pseudoinfarction changes
Эхокардиография Echocardiography	Выраженная гипертрофия левого желудочка; умеренный выпот в перикарде; бивентрикулярная гипертрофия и утолщение клапанов сердца; феномен “apical sparing” (сохранение продольной деформации в области верхушки с одновременным значимым уменьшением данного показателя в базальных отделах); митральный S <6; дилатация левого предсердия; низкий градиент при low flow аортальном стенозе Severe hypertrophy of the left ventricle; moderate effusion in the pericardium; biventricular hypertrophy and thickening of the heart valves; the phenomenon of apical sparing (preservation of longitudinal deformation in the apex area with a simultaneous significant decrease in this indicator in the basal sections); mitral S <6; left ventricle dilation; low gradient in low flow aortic stenosis
Лабораторные маркеры Laboratory markers	Умеренное повышение концентрации сердечных тропонинов; значительное повышение концентрации натрийуретических пептидов Moderate increase in the concentration of cardiac troponins; a significant increase in the concentration of natriuretic peptides

неправильного диагноза в дебюте заболевания составляет 34–57 % случаев [74].

Так называемый дикий тип транстретинового амилоидоза (ATTRwt) выявляется на аутопсиях у 25 % пациентов старше 80 лет и у 37 % лиц старше 95 лет [75, 76]. Таким образом, представление о малой распространенности данного состояния является неверным. Намного реже встречаются наследственные формы ATTR-амилоидоза, обусловленные мутациями гена *TTR*, которые проявляются с III декады жизни периферической и автономной нейропатией, иногда с вовлечением других органов и систем и, в большинстве случаев, с кардиомиопатией [2, 3, 63, 65–68, 72, 77].

Есть данные о том, что у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса в 17 % случаев причиной болезни является именно ATTR-амилоидоз [78]. И хотя ATTR-кардиомиопатия встречается преимущественно у мужчин (70–90 %) [2, 3, 63, 65–67], в когорте лиц с данной формой сердечной недостаточности отмечается равное распределение по полу [66, 68, 78]. Это позволило сделать вывод, что при своевременной диагностике ATTR-кардиомиопатия может рассматриваться как самая частая кардиомиопатия, связанная с болезнями накопления. Сегодня диагностика амилоидоза при наличии преимущественно кардиологических проявлений является ступенчатой [2, 3, 63, 65–68]. На 1-м этапе необходимо заподозрить наличие амилоидоза по ключевым клинико-демографическим и лабораторным показателям. Тщательный скрининг необходим, если у пациента есть необъяснимая гипертрофия левого желудочка >12 мм (при отсутствии анамнеза гипертонической болезни, гипертрофической кардиомиопатии и других состояний), а также как минимум 1 из так

называемых красных флагов, т. е. любой клинический, демографический или лабораторный показатель, резко увеличивающий вероятность наличия именно амилоидной кардиомиопатии [2, 3, 63, 66, 68, 72].

Таким образом, необходима настороженность в отношении амилоидоза, если обнаружена необъяснимая гипертрофия левого желудочка или кардиомиопатия в комбинации с хотя бы одним и, тем более, несколькими настораживающими признаками (см. табл. 2). Рекомендуется своевременно направлять пациента к кардиологу, и затем — к специалистам референсного центра (список центров см. в конце статьи).

Дальнейшая кардиодиагностика, включая дифференциальную диагностику амилоидоза с разными белками-предшественниками, связана с проведением серии исследований. Для исключения других форм амилоидоза, поражающих сердце (в первую очередь AL-формы), требуется отрицательный результат при иммунофиксации белков крови и мочи, а также отсутствие патологических уровней свободных легких цепей в крови [3, 63, 65, 66, 68]. Проводится неинвазивная диагностика АТТР-амилоидоза сердца, которая основана на выполнении магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием и радионуклидных методов исследования (сцинтиграфии миокарда с мечеными ^{99m}Tc фосфатными комплексами) [3, 63, 66, 79, 80]. По заключениям экспертных сообществ, в большинстве случаев неинвазивной диагностики достаточно для решения этой задачи [2, 3, 63–65].

В ряде случаев требуется проведение биопсии миокарда. В том случае, если у пациента накопление АТТР-амилоида происходит преимущественно в миокарде, иммуногистохимический анализ биоптатов других тканей кроме миокарда не является информативным [3, 64, 67]. Исследование биоптата подразумевает световую иммуногистохимию, иммуноэлектронную микроскопию и «золотой стандарт» такой диагностики — масс-спектрометрию (ее чувствительность и специфичность приближаются к 100 %) [3, 63, 68]. Таким образом, ключевым фактором успешности выявления АТТР-амилоидоза является ранняя диагностика кардиомиопатии амилоидной этиологии с последующим определением типа белка — предшественника амилоида, а именно АТТР.

АТТР-амилоидогенное поражение почек

Несмотря на факт выраженного поражения почек у пациентов, впервые описанных С. Andrade (1952), а также наличия большого числа случаев как изолированного, так комбинированного поражения почек, сегодня не выделяют отдельного фенотипа АТТР-нефропатии [15]. Однако наличие нефропатии не только позволяет заподозрить системный характер поражения и своевременно установить диагноз амилоидоза, но и обеспечивает оптимальную коррекцию фармакотерапии с учетом выделительной функции почки.

Нефропатия (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/м²) выявляется у 37 % пациентов с самой частой мутацией Val30Met [81], причем чаще у женщин (Ж:М = 15:3) [82]. Развитие АТТР-нефропатии характерно преимущественно для sporadических случаев из неэндемичных регионов, при этом часто наблюдается антиципация проявления поражения почек среди sibлигов последующих поколений [83]. Нефропатия обычно возникает при прогрессировании неврологических проявлений, но в ряде случаев может им предшествовать [84, 85], не коррелирует с возрастом, продолжительностью болезни и выраженностью полинейропатии [82]. Однако отмечено, что при появлении полинейропатии в возрасте старше 40 лет риск развития нефропатии увеличивается в 3,5 раза [83].

Для АТТР-нефропатии свойственно поэтапное прогрессирование с появления микроальбуминурии, протеинурии, с последующим нарушением концентрационной функции, повышением уровня креатинина и развитием терминальной почечной недостаточности [86, 87].

Микроальбуминурия — важный ранний признак поражения почек, отражающий начальные стадии патологии сосудов (эндотелиальной дисфункции, атеросклероза), и представляет собой 1-ю стадию клинической амилоидной нефропатии [86, 88]. Количество амилоидных отложений в мезангиальной и сосудистой части клубочков коррелирует с уровнем микроальбуминурии [89]. При микроальбуминурии >90 мг наблюдается значительное поражение артериол юкстагломерулярного аппарата. Но для наиболее частой мутации (Val30Met) описаны случаи нормоальбуминурии при наличии депозитов амилоида в почке [90]. Наличие микроальбуминурии характеризуется более низким уровнем сывороточного альбумина и более высоким уровнем мочевой кислоты. Микроальбуминурия и последующая нефропатия обычно возникают в течение первых 7 лет развития АТТР-полинейропатии. В среднем между обнаружением микроальбуминурии и развитием очевидной нефропатии проходит 2 года [86]. Скрининг микроальбуминурии каждые 6 мес при наличии нефропатии и 1 раз в год при ее отсутствии является важным прогностическим фактором оценки прогрессирования АТТР-амилоидоза.

В 32–36 % случаев микроальбуминурия предшествует развитию полинейропатии у бессимптомных носителей патогенной мутации, в то время как у пациентов с развившейся полинейропатией микроальбуминурия встречается в 78 % случаев. Наличие микроальбуминурии повышает относительный риск развития полинейропатии в 4,8 раза в течение 3 лет (в среднем через 2,2–2,3 года) [86].

Протеинурия. При прогрессировании АТТР-амилоидоза протеинурия развивается в среднем к возрасту 54,33 года (IQ 44,09–61,23) и носит в 61,5 % случаев нефротический характер [82]. При этом дисфункция

почек, сопровождающаяся протеинурией, вероятно, коррелирует со степенью отложений амилоида в клубочках, артериолах и артериях среднего диаметра, а не со степенью выраженности отложений в мозговом веществе почек [90, 91]. Следует отметить, что протеинурия предшествует развитию полинейропатии в 72,2 % случаев [82]. Однако выраженность амилоидоза в почке не коррелирует с утратой миелинизированных нервных волокон в икрожном нерве, что свидетельствует об отсутствии связи тяжести нефропатии с выраженностью полинейропатии [92].

Пациенты с АТТР-амилоидной нефропатией, обусловленной мутацией Val30Met, достигают терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, в возрасте 52–60 лет со средней выживаемостью 21 мес после начала гемодиализа [82, 83]. У пациентов на терминальной стадии перитонеальный диализ не рекомендуется из-за частого наличия поражения ЖКТ. Главной проблемой проведения гемодиализа у пациентов с АТТР-амилоидозом является интрадиализная гипотензия, наблюдающаяся в половине всех случаев. Основными причинами гибели являются внезапная сердечная смерть у пациентов без водителя ритма в 1-й год проведения гемодиализа, сепсис, реже — неконтролируемая гипотензия и кахексия [93]. Трансплантация почки при АТТР-нефропатии не применяется, поскольку печень продолжает вырабатывать белок — предшественник ТТР-амилоида. Однако возможна комбинированная трансплантация печени и почек, что позволяет избежать рецидива нефропатии [94].

Возможность развития нефропатии у пациентов с АТТР-амилоидозом варьирует в зависимости от вида мутации (табл. 3).

Поражение глаз при АТТР-амилоидозе

Среди белков, которые могут формировать отложения амилоида в глазу, выделяют ТТР и гельзолин, для которых поражение глаз является частью системного поражения, а также кератоэпителин и лактоферрин, отложение которых происходит исключительно в тканях глаз [14]. Окулярная форма АТТР-амилоидоза занимает 10 % всех случаев, при этом поражение глаз является проявлением системного процесса и обычно наблюдается значительно позже, на развернутых стадиях заболевания. Однако описан ряд мутаций, для которых поражение глаз является приоритетным: Arg34Gly, Tyr114Cys, Thr49Ala и Glu54Lys [109].

АТТР-амилоидные отложения обнаружены в эндотелии роговицы, капсуле хрусталика, эпителии радужной оболочки, пигментном эпителии сетчатки, мерцательном пигментном эпителии, стекловидном теле, конъюнктиве, трабекулярной сети, слезных желез и нервных волокнах сетчатки [110].

Выявленные различия в биохимических характеристиках амилоидных фибрилл между сосудами

сетчатки и депозитами амилоида в экстраокулярных мышцах предполагают разные механизмы, лежащие в основе амилоидного фибриллогенеза в интра- и экстраокулярных тканях [111]. В частности, например, аномалии сосудов конъюнктивы возникают из-за отложения циркулирующего в плазме транстретина, тогда как амилоид в стекловидном теле, как полагают, образуется из транстретина, секретлируемого пигментным эпителием сетчатки [112].

Глазные проявления во многом обусловлены местной продукцией АТТР, особенно пигментным эпителием сетчатки (RPE) [113], что объясняет неуклонное прогрессирование поражения глаз после трансплантации печени, при том что АТТР плазмы не может проникать через гематосетчатый барьер [114, 115]. В частности, после трансплантации печени у пациентов с ТТР-мутацией Val30Met помутнение стекловидного тела развивалось в 36 % случаев, а глаукома — в 18 % случаев [116]. Глазные проявления АТТР-амилоидоза не только продолжают развиваться после трансплантации печени, но и даже ускоряются после проведенного оперативного лечения [111, 116, 117].

Офтальмологические проявления АТТР-амилоидоза обладают значительной вариабельностью и включают помутнение стекловидного тела в 5,4–35,0 % случаев [109, 117], хроническую открытоугольную глаукому (5,4 %) [117], аномалии сосудов конъюнктивы (75,5 %) [117], сухой кератоконъюнктивит (40,5 %) [117], потерю чувствительности роговицы и нейротрофические заболевания, язвы роговицы, помутнение передней капсулы хрусталика, сосудистую патологию сетчатки, нарушение аккомодации, нарушение формы зрачка (43,2 %) [117] и нейропатию зрительного нерва. Некоторые из этих проявлений могут приводить к необратимой слепоте и существенно снижать качество жизни пациентов.

Амилоидные фибриллы также выявляются практически во всех экстраокулярных тканях, в частности в орбитах, экстраокулярных мышцах, мышце, поднимающей верхнее веко, веках и слезной системе [118–120].

Таким образом, поиск АТТР-амилоидного поражения глаз является важным элементом оценки системности поражения. Рекомендуется направлять пациента с подозрением на АТТР-полинейропатию на офтальмологическое обследование, которое должно включать измерение остроты зрения, биомикроскопию с обследованием зрачка, конфокальную микроскопию роговицы, обследование передней камеры и глазного дна, тонометрию и оценку поля зрения [110]. В свою очередь, если офтальмолог обнаруживает изменения, позволяющие заподозрить амилоидное поражение глаз, рекомендуется мультидисциплинарное обследование пациента (в первую очередь у невролога и кардиолога).

Таблица 3. Варианты мутаций TTR, сопровождающиеся поражением почек
Table 3. Variants of TTR mutations associated with kidney damage

№	Изменение ДНК DNA modification	Изменение белка Protein change	Фенотип Phenotype	Нефропатия Nephropathy	Источник Source
1	c.148G.A	Val30Met (p.Val50Met)	ПНП, АН, Г, П PNP, AN, E, K	П, ХБП, ДА K, CKD, ADKP	Saraiva M.J. et al., 1983 [95]; Yoshimura Y. et al., 2016 [84]
2	c.149T.C	Val30Ala (p.Val50Ala)	С, АН, ПНП, П C, AN, PNP, K	ДА ADKP	Liu J.Y., 2011 [96]
3	c.158T.G	Phe33Cys (p.Phe53Cys)	СКК, С, Г, П CTS, C, E, K	ДА ADKP	Lim A. et al., 2003 [97]
4	c.157T.A	Phe33Ile (p.Phe53Ile)	ПНП, АН, Г, П PNP; AN; E; K	ДА ADKP	Gafni J et. al., 1985 [98]
5	c.200G.A	Gly47Glu (p.Gly67Glu)	С, ПНП, АН, П C, PNP, AN, K	ХБП, ДА CKD, ADKP	Pelo E. et al., 2002 [99]
6	c.214T.C	Ser52Pro (p.Ser72Pro)	ПНП, АН, С, П PNP, AN, C, K	ХБП, ДА CKD, ADKP	Booth D.R., 1994 [100]
7	c.218G.A	Gly53Glu (p.Gly73Glu)	С, П C, K	ХБП CKD	Holmgren G., 2005 [101]
8	c.277A.G	Ile73Val (p.Ile93Val)	ПНП, АН, П PNP, AN, K	ХБП CKD	Booth D.R., 1998 [102]
9	c.290C.A	Ser77Tyr (p.Ser97Tyr)	С, П, ПНП C, K, PNP	ХБП CKD	Wallace M.R., 1988 [103]
10	c.293A.T	Tyr78Phe (p.Tyr98Phe)	ПНП, СКК, П, С PNP, CTS, K, C	ХБП CKD	Riboldi G., 2011 [104]
11	c.323A.G	His88Arg (p.His108Arg)	ПНП, С, П PNP, C, K	ХБП CKD	Holmgren G., 2005 [101]
12	c.334G.A	Glu92Lys (p.Gln112Lys)	С, П C, K	ДА ADKP	Saito F., 2001 [101]
13	c.341T.C	Val94Ala (p.Val114Ala)	С, ПНП, АН, П C, PNP, AN, K	ДА ADKP	Kristen A.V., 2007 [105]
14	c.395G.T	Ser112Ile (p.Ser132Ile)	ПНП, С, П PNP, C, K	ХБП CKD	De Lucia R., 1993 [106]
15	c.371A.G	Asn124Ser (p.Asn154Ser)	П, С R, C	П, ДА K, ADKP	Bergstrom J., 2007 [107]
16	c.224T>C	p.Leu75Pro	П K	П, С, ДА K, C, ADKP	Jing Xu, 2016 [85]
17	c.133G>A	p.Ala45Thr	П, ГМ K, B	П, МГ, ДА K, M, ADKP	Никитина Е., 2018 [108] Nikitina E., 2018 [108]

Примечание. ПНП – полинейропатия; АН – автономная невропатия; Г – поражение глаз; П – поражение почек; С – поражение сердца; СКК – синдром карпального канала; ГМ – поражение центральной нервной системы; МГ – микрогематурия; ХБП – хроническая болезнь почек; ДА – депозиты амилоида в паренхиме почки

Note. PNP – polyneuropathy; AN – autonomous neuropathy; E – eye damage; K – kidney damage; C – heart damage; CTS – carpal tunnel syndrome; B – central nervous system damage; M – microhematuria; CKD – chronic kidney disease; ADKP – amyloid deposits in the kidney parenchyma.

Поражение желудочно-кишечного тракта при АТТР-амилоидозе

При наследственном АТТР-амилоидозе нарушения со стороны ЖКТ встречаются практически у всех пациентов с подтвержденным диагнозом. В перечень симптомов со стороны ЖКТ входят ощущение быстрого насыщения при еде, тошнота, рвота, запор, диарея, сменяющаяся запором, диарея и недержание кала, быстрая и непреднамеренная потеря массы тела (9–

18 кг). Раннее насыщение, тошнота и рвота рассматриваются как симптомы верхних отделов ЖКТ, тогда как запор, чередование диареи/запора, понос и недержание кала относят к вовлечению более низких отделов кишечника. В некоторых случаях симптомы со стороны ЖКТ (запор, тошнота и рвота, периодическая диарея) могут развиваться до признаков полинейропатии. У 59 % всех пациентов в исследовании TNAOS [121] обнаружен хотя бы 1 симптом со стороны ЖКТ.

Непреднамеренная потеря массы тела встречалась в 28,3 % случаев, раннее насыщение — в 25,1 %, чередование диареи/запора — у 22,9 % пациентов. Реже всего пациенты сообщали о недержании кала (5,6 %). Диарея вследствие инфильтрации амилоидом стенки ЖКТ возникает редко, и подобную диарею трудно дифференцировать от моторной диареи в рамках поражения вегетативной нервной системы. Наиболее надежно вовлечение ЖКТ при амилоидозе устанавливают по результатам морфологического исследования. Однако обнаружение амилоида только в стенках сосудов ЖКТ еще не является критерием поражения ЖКТ, необходимо обнаружение амилоидных депозитов в интерстиции подслизистого слоя кишечника [122–124].

Из 1114 пациентов с наличием мутации в гене *TTR* на момент включения в исследование ТНАОС [121] о наличии хотя бы 1 симптома со стороны ЖКТ сообщили 63 % пациентов. Мужчины и женщины одинаково часто предъявляют жалобы со стороны ЖКТ, однако непреднамеренная потеря массы тела встречается достоверно чаще у мужчин, чем у женщин (34,9 и 27,3 % соответственно). Частота представленности симптомов у всех пациентов оказалась следующей: непреднамеренное снижение массы тела — 31,5 % случаев, запоры, диарея/запоры и раннее насыщение — 20–26 %, рвота и тошнота — 13–17 % случаев, реже всего были жалобы на недержание кала — 6,2 %. Поражение периферических нервов и ЖКТ чаще всего отмечено при мутации Val30Met: из 707 случаев полинейропатия была выявлена у 89,5 % больных при наличии симптомов со стороны ЖКТ у 69,3 %. При наличии других мутаций изменения со стороны ЖКТ выявлены у 53 % больных. У пациентов с началом болезни в возрасте <50 лет изменения со стороны ЖКТ отмечены в 70,3 % случаев, а с дебютом болезни в возрасте >50 лет — в 49,6 % случаев. Разделение пациентов на группы по длительности болезни показало, что распространенность симптомов со стороны ЖКТ выше у болеющих >10 лет (75,1 %), в то время как у болеющих <5 и 5–10 лет симптомы отмечены в 57,2 и 69,2 % соответственно. Распространенность ЖКТ-симптомов и мутации, преимущественно связанных с сердечными осложнениями АТТР-амилоидоза, не отличаются от данных, полученных для общей популяции. Симптомы со стороны ЖКТ чаще встречаются у пациентов с ранним началом и увеличиваются с длительностью заболевания.

Самыми частыми диагнозами, с которыми обращаются пациенты с АТТРv-амилоидозом, являются синдром воспаленного кишечника, синдром раздраженного кишечника, идиопатическая диарея, идиопатическая мальабсорбция желчных кислот и псевдообструкция [125, 126], на более поздних стадиях болезни диарея становится устойчивым признаком [127, 128].

Таким образом, при обнаружении у пациента любого из перечисленных выше симптомов поражения ЖКТ, особенно непреднамеренной потери массы тела,

диареи/запоров при отсутствии боли в животе, необходимо в первую очередь заподозрить и исключить АТТР-амилоидоз. Отсутствие периферической нейропатии не должно исключать клинических подозрений. Нет специфических критериев для энтеропатии, обусловленной АТТР-амилоидозом, при стандартных обследованиях ЖКТ (рентген брюшной полости, компьютерная томография, колоноскопия/эзофагогастроудоденоскопия). Биоптат из ЖКТ должен содержать мышечный слой слизистой оболочки и подслизистую оболочку для последующего морфологического обнаружения амилоида (например, при окраске конго красным) [129].

Анализ первоначальных диагнозов, устанавливаемых пациентам с АТТР-полинейропатией, и причин ошибок в диагностике

Анализ источников литературы за последние годы показал, что в 20–40 % случаев правильный диагноз АТТР-полинейропатии не является первоначальным [52–54, 130]. Составлен перечень самых частых диагнозов, предшествующих окончательному диагнозу АТТР-амилоидоза (табл. 4).

В 2018–2020 гг. в ФГБНУ «Научный центр неврологии» при проведении скрининга на АТТР-амилоидоз 140 пациентам с хронической полинейропатией не уточненного генеза мутация в гене *TTR* была выявлена в 6 (4 %) случаях: у 5 мужчин и 1 женщины, средний возраст — 59 лет (минимум — 41 год; максимум — 72 года). Среднее время от начала болезни до установления диагноза составило 3 года, и пациенты наблюдались со следующими диагнозами: полинейропатия неясного генеза, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, дискогенная радикулопатия, болезнь мотонейрона и болезнь Паркинсона.

Рассмотрение причин ошибочных диагнозов и, соответственно, задержки установления правильного диагноза показало, что чаще всего при отсутствии семейного анамнеза нет настороженности относительно возможности развития АТТРv-амилоидоза, особенно с учетом рассмотренного многообразия и неспецифичности признаков и симптомов в дебюте болезни. Среди причин диагностических ошибок также следует отметить переоценку результатов электродиагностики периферических нервов при наличии неврологических жалоб, которые склонили исследователя в пользу воспалительной нейропатии (см. табл. 4).

При этом заблуждение усугублялось недостаточно внимательным анализом биоптата выбранной ткани, что в ряде случаев было показано при пересмотре образцов и выявлении амилоидных отложений [136]. Как показал тщательный анализ, не всегда при подозрении на амилоидоз биоптат изучают в преломленном свете. В последнее время все чаще для выявления отложения амилоида проводят относительно комфортную

Таблица 4. Основные диагнозы, предшествующие окончательному диагнозу АТТН-амилоидоза, по данным литературы

Table 4. The main diagnoses preceding the final diagnosis of АТТН-amyloidosis according to the literature

Диагноз Diagnosis	Источник Source
Кардиологический диагноз Cardiological diagnosis	
Гипертрофическая кардиомиопатия Гипертоническая болезнь сердца Недифференцированная сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса Гипертрофия левого желудочка без дилатации Неосложненный дегенеративный стеноз аорты Hypertrophic cardiomyopathy Hypertensive heart disease Undifferentiated heart failure with preserved ejection fraction Left ventricle hypertrophy without dilation Uncomplicated degenerative aortic stenosis	Maurer M.S. et al. [33]; Damy T. et al. [131]; Parato V.M. et al. [132]; Rapezzi C. et al. [133]; Gustavs-son S. et al. [134]
Гастроэнтерологический диагноз Gastroenterological diagnosis	
Синдром воспаленного кишечника Синдром раздраженного кишечника Идиопатическая диарея Идиопатическая мальабсорбция желчных кислот Псевдообструкция Inflamed bowel syndrome Irritable bowel syndrome Idiopathic diarrhea Idiopathic malabsorption of bile acids Pseudo-obstruction	Wixner J. et al. [121]; Freudenthaler S. et al. [122]; Yoshi-matsu S. et al. [123]; Wixner J. et al. [124]

и малоинвазивную биопсию жира брюшной стенки живота. Для того чтобы избежать ложноотрицательного результата, необходимо брать образцы более глубоких подкожно-жировых слоев, в которых амилоид откладывается чаще. Основные ткани для выявления отложений амилоида, чувствительность и специфичность используемых методов анализа представлены в табл. 5. Следует отметить, что не все методы анализа распространены даже в развитых странах.

Для облегчения диагностики АТТН-амилоидоза у пациентов из эндемичных и неэндемичных регионов в 2020 г. был предложен согласительный алгоритм диагностики по принципу «основное нарушение» + «1 и более дополнительных признаков» (рис. 2) [23]. Следует отметить, что до настоящего времени в РФ эндемичность АТТН-амилоидоза не обнаружена, так что данный алгоритм предложен для использования в России для каждого вновь выявленного случая хронической прогрессирующей полинейропатии неясного генеза, пока не разработаны иные рекомендации.

При наличии у пациента клинических проявлений АТТН-полинейропатии (хроническая полинейропатия с признаками вегетативной дисфункции, невропатией

Неврологический диагноз Neurological diagnosis	
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (13–15 %, до 61 %) Хроническая аксональная идиопатическая полинейропатия (24–33 %) Синдром карпального канала (11 %) Полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией (6 %) Идиопатическая аксональная полинейропатия Токсическая полинейропатия (8 %) Полинейропатия, ассоциированная с васкулитом (2 %) Стеноз поясничного позвоночного канала (7,3 %, до 22 %) Диабетическая полинейропатия Боковой амиотрофический склероз (<1 %, 2 %) Фибромиалгия (2 %) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (13–15 %, up to 61 %) Chronic axonal idiopathic polyneuropathy (24–33 %) Carpal tunnel syndrome (11 %) Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy (6 %) Idiopathic axonal polyneuropathy Toxic polyneuropathy (8 %) Polyneuropathy associated with vasculitis (2 %) Lumbar spinal canal stenosis (7.3 %, up to 22 %) Diabetic polyneuropathy Amyotrophic lateral sclerosis (<1 %, 2 %) Fibromyalgia (2 %)	Cortese A. et al. [52]; Lozeron P. et al. [53]; Koike H. et al. [135]; Наумова Е.С. и др. [136]; Naumova E.S. et al. [136]; Adams D. et al. [49]; Theaudin M. et al. [54]; Koike H. et al. [135]; Westermark P. et al. [137]; Theaudin M. et al. [54];

Примечание. В скобках – частота диагноза в %, если это было показано.

Note. In brackets – the frequency of diagnosis in %, if indicated.

тонких волокон после исключения сахарного диабета, дефицитарных и токсических полинейропатий; возможно наличие системных проявлений или отягощенный семейный анамнез; полинейропатия + карпальный туннельный синдром (особенно двусторонний и/или без улучшения после оперативного лечения) после исключения сахарного диабета; рефрактерная хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия) рекомендовано провести молекулярно-генетическую диагностику заболевания.

Молекулярно-генетическая диагностика АТТН-полинейропатии

Молекулярно-генетическая причина наследственной АТТН-полинейропатии связана с мутацией гена *TTR* (18q12.1) [140–142], клонированного в 1984–1985 гг. [143, 144]. Он имеет относительно небольшой размер (длину около 7 т. п. н.) и состоит из 4 экзонов.

Экзон 1 кодирует сигнальный пептид из 20 аминокислот и 3 первых аминокислотных остатка зрелого белка. Экзон 2 кодирует аминокислотные остатки 4–47; экзон 3 – остатки 47–92; экзон 4 – остатки 93–127 (зрелого белка) [143, 144]. Исторически нумерацию

Таблица 5. Гистологические методы и масс-спектрометрия в диагностике ATTR-амилоидоза: рекомендации экспертов [23, 122, 138, 139]
Table 5. Histological methods and mass spectrometry in the diagnosis of ATTR-amyloidosis: expert recommendations [23, 122, 138, 139]

Биоптат Biopsy	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity
Икроножный нерв Sural nerve	79–80 % TTR	Высокая High
Слюнная железа Salivary gland	91 % Val30Met – PH	Высокая High
Абдоминальный жир Abdominal fat	14–83 %	Высокая High
Сердце Heart	До 100 %	До 100 % Up to 100 %
Почка Kidney	92–100 %	Высокая High
Кожа Skin	70 %	100 %
Прямая кишка Rectum	81–99 %	100 %
Метод исследования Research method	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity
Конго красный Congo red	Средняя–высокая Medium–high	Высокая High
Микроскопия в поляризованном свете Microscopy in polarized light	Высокая High	Высокая High
Иммуногистохимические исследования с анти-TTR антителами Immunohistochemical studies with anti-TTR antibodies	Высокая High	Средняя–высокая Medium–high
Электронная микроскопия с использованием иммуногистохимических методов с анти-TTR антителами Electron microscopy with immunohistochemical methods with anti-TTR antibodies	Высокая High	Высокая High
Протеомная лазерная микродиссекционная масс-спектрометрия Proteomic laser microdissection mass spectrometry	До 100 % Up to 100 %	Высокая High



Рис. 2. Основные признаки, повышающие осторожность врача в отношении ATTR-амилоидоза [57]

Fig. 2. The main signs that increase the doctor's alertness in relation to ATTR-amyloidosis [57]

аминокислот вели без учета первых 20 аминокислот, кодирующих сигнальный пептид, начиная с 1-й аминокислоты в зрелом белке. Однако по правилам современной номенклатуры, основанной на международных рекомендациях HGVS (Human Genome Variation Society) [145], нумерацию аминокислот в белке ведут строго начиная с аминокислоты, соответствующей 1-му стартовому кодону. В литературе для наиболее известных мутаций в гене *TTR* (например, Val30Met, Val122Ile, Ile84Ser, Asp18Gly) широко используют традиционные названия (современная запись указанных мутаций будет следующая: p.Val50Met, p.Val142Ile, p.Ile104Ser, p.Asp38Gly соответственно). Специалистам необходимо учитывать историческую особенность номенклатуры мутаций в гене *TTR* во избежание путаницы.

Сегодня, по данным базы HGMD, в гене *TTR* описано 164 патогенных варианта [146], приводящих к тому или иному фенотипу транстретинового амилоидоза. Большинство из них расположены во 2-м и 3-м экзонах гена [8]. Не описан ни один патогенный вариант в 1-м экзоне гена *TTR*, т. е. вариант, который бы затрагивал сигнальный пептид, что, в принципе, логично, исходя из механизма патогенеза заболевания. Ни для одного из всех известных вариантов в экзоне 1 гена *TTR* не показана связь с развитием амилоидоза.

По типу мутации в гене *TTR* в подавляющем большинстве случаев (96 % описанных патогенных вариантов) представлены различными миссенс-вариантами в результате однонуклеотидных замен; кроме того, описана 1 инсерция 6 нуклеотидов (с.212_217dupAGTCTG, p.(Glu71_Ser72dup)), 1 трехнуклеотидная делеция (с.424_426delGTC, p.(Val142del)), приводящая к потере аминокислоты валин в положении 142, и 4 небольшие инсерционно-делеционные мутации, обуславливающие единичные аминокислотные замены (с.142_143delGTinsTC, p.(Val48Ser); с.220_221delGAinsCT, p.(Glu74Leu); с.220_221delGAinsTT, p.(Glu74Leu); с.265_266delTAinsAT, p.(Tyr89Ile)).

Таким образом, очевидна консервативность мутаций, обуславливающих наследственную ATTR-полинейропатию. Эти мутации представлены преимущественно единичными аминокислотными заменами (96 % вариантов) или единичными аминокислотными делециями/инсерциями, но не Lof-вариантами (loss of function) — крупными делециями/инсерциями, мутациями сдвига рамки, мутациями сайта сплайсинга или нонсенс-мутациями [147–150].

Стоит отметить, что Lof-варианты в гене *TTR*, однако, встречаются (по данным базы gnomAD, в которой сведена информация по секвенированию более 125000 экзотов и 15000 геномов [151]). Так, описаны варианты p.Lys29Ter, p.Arg41SerfsTer46, p.Val40ProfsTer50, p.His51ArgfsTer7, p.Tyr125Ter, p.Glu147Ter. Все, за исключением последнего, встретились однократно, и ни один из этих вариантов не описан в литературе у больного с ATTR-полинейропатией. Видимо, такой тип «тяже-

лых» мутаций, обуславливающих серьезные структурные нарушения белка или его отсутствие, препятствует сборке тетрамера из подобных мономеров. Возможно, будет справедлив вывод, что чем меньше эффект мутации на структуру и конформацию белка, тем больше вероятность для белковой субъединицы «выжить» в процессе внутриклеточного контроля и попасть в кровеносное русло.

Учитывая небольшой размер гена *TTR*, особенность спектра и характера распределения мутаций в нем, наиболее оптимальным молекулярно-генетическим методом анализа является прямое секвенирование по Сэнгеру (рис. 3) всех кодирующих участков и областей экзон-интронных соединений гена. Указанный метод смело можно назвать «золотым стандартом» ДНК-диагностики ATTR-амилоидоза, поскольку в отношении данного заболевания он имеет информативность >99 %. Безусловно, секвенирование по Сэнгеру — это метод выбора при подозрении на ATTR-полинейропатию.

Стоит отметить, что возможен и более экономичный с точки зрения финансовых затрат и временных ресурсов метод поиска мутаций в гене *TTR* — это анализ кривой плавления с высоким разрешением (high-resolution melting, HRM). В недавно опубликованной работе С. Lahuerta и соавт. (2020) [14] была проведена

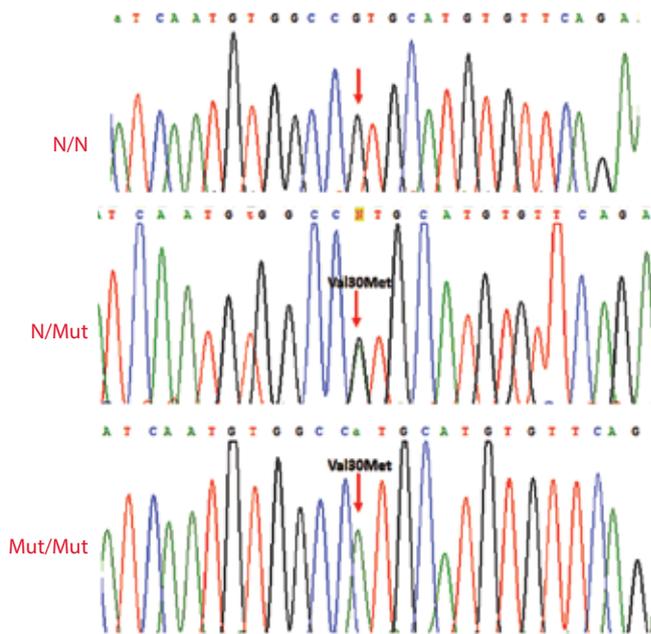


Рис. 3. Фрагмент хроматограммы экзона 2 гена *TTR*, сверху вниз: нормальная последовательность, мутация Val30Met в гетерозиготном состоянии, мутация Val30Met в гомозиготном состоянии (лаборатория ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»)

Fig. 3. Fragment of the chromatogram of exon 2 of the *TTR* gene, from top to bottom: normal sequence, Val30Met mutation in the heterozygous state, Val30Met mutation in the homozygous state (laboratory of DNA diagnostics, Research Centre for Medical Genetics)

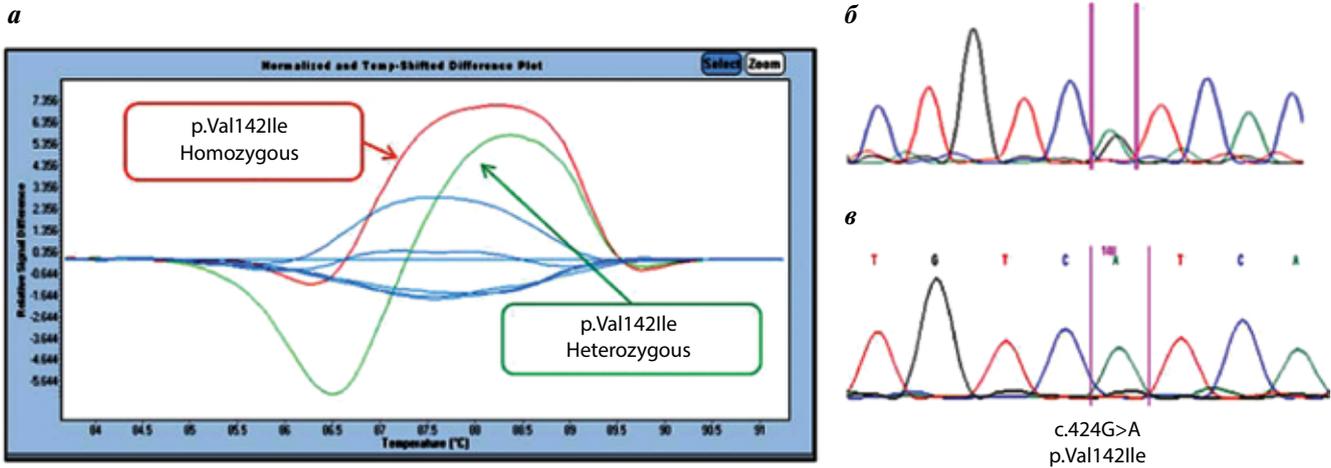


Рис. 4. Сравнение возможности применения анализа кривой плавления с высоким разрешением при наличии гомозиготной и гетерозиготной мутации: а – кривая плавления экзона 4, который содержит мутацию p.Val142Ile в 1 (зеленый) или 2 (красный) аллелях; б – секвенирование по Сэнгеру мутации p.Val142Ile в гетерозиготном образце; в – секвенирование по Сэнгеру мутации p.Val142Ile в гомозиготном образце [14]

Fig. 4. Comparison of the possibility of using high-resolution melting analysis in the presence of homozygous and heterozygous mutation: a – high-resolution melting of exon 4, which contains the p.Val142Ile mutation in one (green) or two (red) alleles; б – Sanger sequencing of the p.Val142Ile mutation in a heterozygous sample; в – Sanger sequencing of the p.Val142Ile mutation in a homozygous sample [14]

оценка потенциальной возможности применения данного метода для анализа гена *TTR*. Выборка из 134 пациентов с подозрением на АТТР-амилоидоз была проанализирована 2 методами: HRM и секвенированием по Сэнгеру. Результаты показали 100 % корреляцию между 2 способами анализа. Также показано, что HRM способен четко обнаруживать мутации *TTR*, включая гетерозиготные и гомозиготные варианты. Кроме того, авторы подчеркивают, что HRM обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Однако следует помнить, что все варианты, выявленные при анализе HRM, необходимо верифицировать секвенированием по Сэнгеру, поскольку HRM видит лишь наличие некоего варианта в образце, но не дифференцирует его (рис. 4). Таким образом, метод HRM имеет перспективы использования с диагностической целью и прежде всего для эпидемиологических исследований.

Генетическая диагностика является ключевым этапом при подтверждении диагноза в случае наследственных заболеваний, например АТТРv-амилоидной полинейропатии. При АТТР-полинейропатии это еще и дифференциация между наследственной и спорадической формами, что принципиально важно при дальнейшем медико-генетическом консультировании семьи, поскольку риски для родственников пробанда в каждом случае будут различны. Стоит отметить, что в случае, если у пациента накопление АТТР-амилоида происходит в миокарде, диагноз подтверждается до проведения генетического тестирования с помощью неинвазивных методов (сцинтиграфия миокарда с пирофосфатом технеция в сочетании с анализами для исключения плазмоклеточной дискразии) либо инвазивно с помощью эндомикардиальной биопсии с последующим гистологическим

анализом. В данном случае генетическое тестирование позволяет дифференцировать между вариантным и диким типом, однако не влияет на инициацию специфической терапии для пациентов с АТТР-кардиомиопатией [65, 152].

Большинство известных мутаций в гене *TTR* выявлены в единичных случаях/семьях, лишь несколько из них имеют широкое распространение во всем мире [153]. Так, доминирующей повсеместно мутацией является Val30Met (p.Val50Met, c.148G>A), описанная в 1980 г. и сегодня являющаяся самой изученной [154]: на ее долю приходится практически 100 % случаев болезни в эндемичных регионах и до половины и больше случаев во многих европейских странах (табл. 6). Показана выраженная фенотипическая гетерогенность для данной мутации в различных этнических группах [137–139].

В России, по данным лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», основанным на результатах молекулярно-генетического анализа 35 неродственных пробандов с АТТР-полинейропатией из разных регионов РФ, установлено, что в 54,3 % случаев причиной болезни явилась мутация Val30Met (аналогично большинству европейских стран); в 4 случаях обнаружен вариант Ile107Val (11,4 %); дважды встретились варианты Phe33Leu (5,7 %), ранее описанные у нескольких больных с польскими корнями [155], и Ala81Val (5,7 %). Однократно выявлены варианты Ser23Asn, Ala25Thr, Val32Ala, Thr40Asn, Gly47Ala, Glu54Gln, Tyr69Phe, Glu92Lys, обусловившие по 2,8 % случаев каждый.

Отсутствие мутации в гене *TTR* полностью исключает диагноз АТТРv-полинейропатии. Следует оговорить, что выявление мутации не всегда подтверждает

Таблица 6. Частота мутаций *TTR* среди больных в разных странах
Table 6. Frequency of *TTR* mutations among patients in different countries

Страна [источник] Country [source]	Мутация Mutation	Частота среди больных, % Frequency among patients, %
Португалия [153] Portugal [153]	Val30Met Val28Met Arg50 и Pro52	99 0,8 0,2
Швеция [153] Sweden [153]	Val30Met His88Arg Ala45Ser	95 2 0,5
Испания [153] Spain [153]	Val30Met Val22Leu E89K	72–100 15 9
Кипр [153] Cyprus [153]	Val30Met	100
Бразилия [156] Brazil [156]	Val30Met	90–96
Япония [157] Japan [157]	Val30Met (неэндемич. регионы) Val30Met (non-endemic regions)	51
	Val30Met (эндемич. регионы) Val30Met (endemic regions)	10,6
	Другие мутации Other mutations	38,5
Франция [153] France [153]	Val30Met Ser77Tyr Ser77Phe	63 12 6

Германия [153] Germany [153]	Val30Met Val20Ile	40–60 8–22
Нидерланды [153] Netherlands [153]	Val30Met Val71Ala Tyr114Cys	30 25 20
Италия [153] Italy [153]	Val30Met Glu89Gln Phe64Leu	35 25 15
Турция [153] Turkey [153]	Glu89Gln Gly47Glu Val30Met/Gly53Glu	31 25 19/19
Болгария [153] Bulgaria [153]	Glu89Gln Val30Met Ser77Phe	81 10 7
Великобритания [158] United Kingdom [158]	Thr60Ala Val30Met V122I/E89K	47 14 6/6
США [159] (преимущественно белое население) USA [159] (predominantly white population)	Thr60Ala Val30Met Val122Ile Ser77Tyr	24 15 10 5
Россия (по данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова») Russia (according to the Research Centre for Medical Genetics)	Val30Met Ile107Val Phe33Leu Ala81Val	54,3 11,4 5,7 5,7

Примечание. Мутации приведены согласно традиционной номенклатуре.

Note. Mutations are given according to the traditional nomenclature.

диагноз, так как существуют варианты неопределенного клинического значения, например Arg5His, а также феномен неполной пенетрантности у носителей. В таких случаях дополнительно проводится биопсия тканей (кожи, абдоминальной подкожно-жировой клетчатки, губной слюнной железы, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, нервов, сердца, почек).

Биопсия тканей для диагностики АТТР-полинейропатии

Сегодня данный метод диагностики используется редко по следующим причинам: 1) инвазивность; 2) трудоемкость; 3) оператор-зависимость. В некоторых странах, включая США, Италию, Францию, Португалию, Германию, биопсия нерва и других тканей входит в спектр диагностики системного амилоидоза благодаря доступности морфологической службы экспертного уровня в этих странах, что делает данный метод дешевым, быстрым и информативным. Например, чувствительность биопсии нерва при выполнении исследования в экспертной лаборатории достигает 80 % [138]. Депозиты амилоида, при их наличии в биоматериале, окрашиваются конго красным в кирпичный цвет

(рис. 5, а) и в поляризованном свете демонстрируют ярко-зеленое или желтое свечение (рис. 5, в). Однако рутинной гистологии для подтверждения амилоидогенеза недостаточно, и требуется типирование амилоида с помощью иммуногистохимии или масс-спектрометрии для определения белка-предшественника [160].

Учитывая широкую доступность скрининга на мутации в гене *TTR* в России, необходимость в проведении биопсии тканей еще больше снижается.

Однако для подтверждения патогенности мутаций и системности поражения рационально использовать доступные ткани для выявления амилоидных отложений морфологически. При этом малоинвазивная биопсия (слюнных желез губ, кожи и жировой клетчатки передней брюшной стенки (см. рис. 5)) предпочтительнее инвазивной биопсии нервной ткани [23].

В том случае, если у пациента накопление АТТР-амилоида происходит в миокарде, диагноз АТТР-амилоидной кардиомиопатии может быть установлен неинвазивно с помощью ядерной сцинтиграфии и лабораторных анализов для исключения AL-амилоидоза. Ядерная сцинтиграфия с пирофосфатом технеция (^{99m}Tc -PYP) демонстрирует характерную картину по-

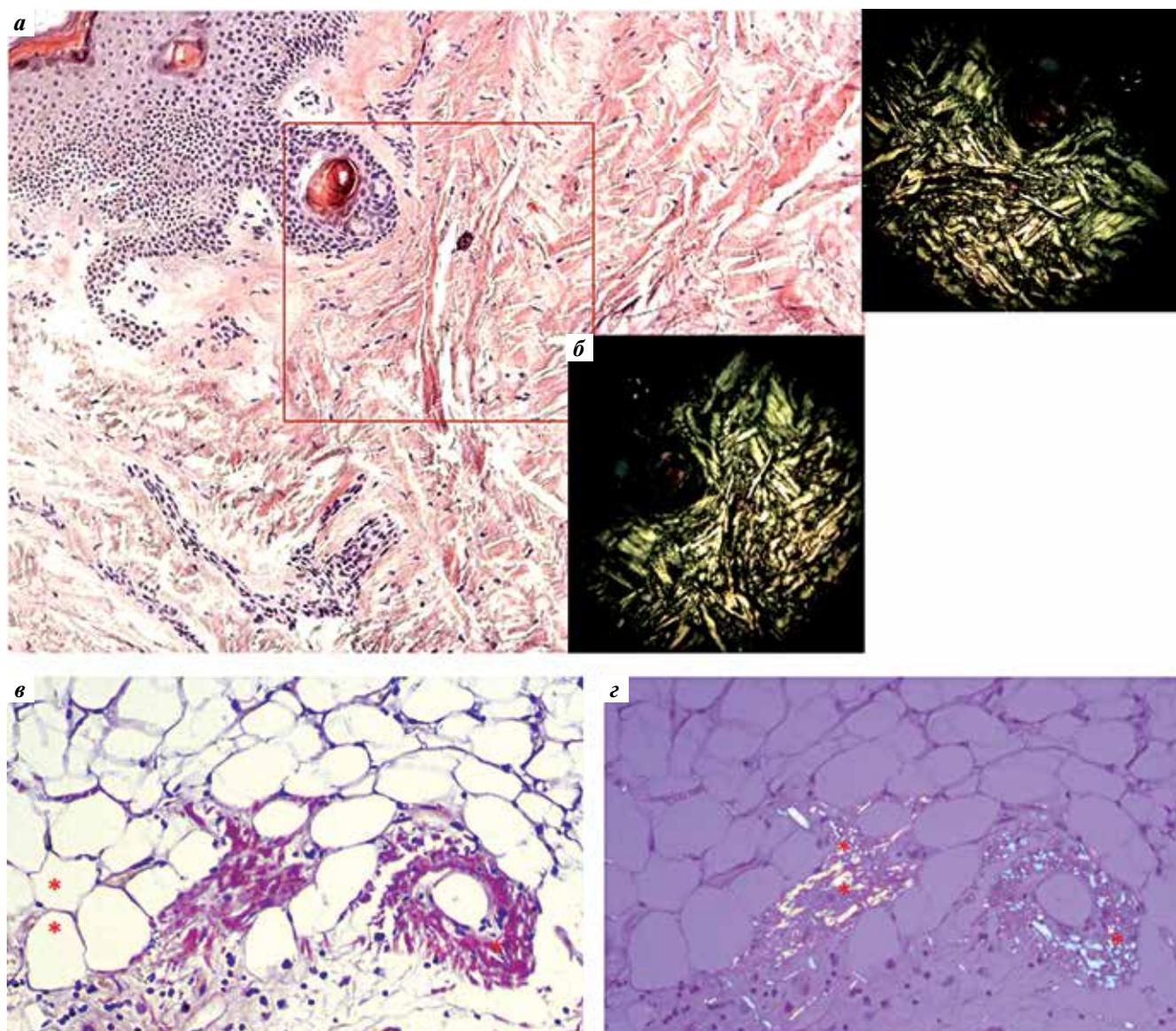


Рис. 5. Примеры отложения амилоида в биоптатах разных тканей: а – отложение конго-положительного амилоида вдоль базальных мембран и вокруг ретикулярных волокон сосочкового слоя дермы; б – двойное лучепреломление конго-положительного материала вдоль базальных мембран и вокруг ретикулярных волокон сосочкового слоя дермы в поляризованном свете, окраска конго красным, $\times 100$; в, г – отложение амилоида в стенке кровеносных сосудов (*) и жировой клетчатке передней стенки живота (**), пациентов с доказанным АТТР-амилоидозом, $\times 200$

Fig. 5. Examples of amyloid deposition in biopsies of different tissues of patients with proven ATTR amyloidosis: a – deposition of Congo-positive amyloid along the basement membranes and around the reticular fibers of the papillary dermis; б – birefringence of Congo-positive material in polarized light, Congo-red staining, $\times 100$; в, г – deposition of amyloid in the wall of blood vessels (*) and adipose tissue of the anterior abdominal wall (**), $\times 200$

глощения в миокарде при наличии амилоида. Чтобы подтвердить диффузное поглощение радиофармпрепарата миокардом, следует оценить планарное изображение совместно с изображением, полученным при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [152]. Исследования по сравнению сцинтиграфии с пирофосфатом технеция ($^{99m}\text{Tc-PYP}$) и эндомиокардиальной биопсии показали, что радиоактивные остеотропные радиофармпрепараты обладают авидностью к АТТР-амилоидным отложениям, в то время как авидность к АЛ-амилоидным отложениям минимальна или отсутствует. Ядерная сцинтиграфия

может выявлять АТТР-амилоидные отложения на ранних стадиях заболевания. Механизм различного поглощения при АТТР- и АЛ-амилоидозе сердца неизвестен, но было высказано предположение, что избирательное поглощение при АТТР может быть результатом более высокого содержания кальция. Ряд исследований показал, что ядерная сцинтиграфия обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Так, метаанализ 6 исследований по применению ядерной сцинтиграфии с использованием меченых технецием остеотропных радиофармпрепаратов с участием 529 пациентов с АТТР-кардиомиопатией подтвердил

чувствительность 92,2 % и специфичность 95,4 % [161]. Если клиническое подозрение на амилоидоз сердца остается высоковероятным, несмотря на отрицательный или неоднозначный результат скинтиграфического исследования, следует рассмотреть возможность проведения эндомикардиальной биопсии с дополнительными исследованиями для определения типа амилоида [152].

Лечение пациентов с АТТР-полинейропатией

Ранняя диагностика критически важна для пациентов с АТТР-полинейропатией, потому что ранее назначение лечения позволяет получить значимый клинический эффект. При манифестации заболевания и появлении симптомов пациент должен получать симптоматическую и патогенетическую терапию, целью которой является замедление прогрессирования заболевания и сохранение качества жизни. До недавнего времени пересадка печени была единственным доступным методом патогенетической терапии. В России на момент написания данной статьи (2021 г.) зарегистрирован единственный препарат с доказанной эффективностью для патогенетической терапии АТТР-полинейропатии – Виндакель (тафамидис) [162]. Своевременное назначение тафамидиса достоверно замедляет прогрессирование болезни, улучшает прогноз и качество жизни пациентов. Тафамидис был зарегистрирован в 2011 г. в Европе, а позднее и в Японии, Мексике и Аргентине. В России препарат официально применяется с 2017 г. Согласно инструкции по медицинскому применению, препарат Виндакель (тафамидис) не имеет ограничений по назначению пациентам с АТТР-полинейропатией в зависимости от стадии болезни [162]. Дестабилизация тетрамерной структуры белка TTR, лежащая в основе заболевания, придает белку проамилоидогенный потенциал, приводя к нарушению его свертываемости и в дальнейшем к патологическому отложению в различных тканях. Тафамидис селективно связывается с белком TTR, кинетически стабилизируя молекулу как дикого, так и мутантного белка TTR, и предотвращая его диссоциацию на мономеры и дальнейшее образование фибрилл и амилоидных отложений [163].

Результаты первого многоцентрового международного рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого клинического исследования (Fх-005) были опубликованы в 2012 г. В исследовании приняли участие 128 пациентов с симптомной АТТР-полинейропатией I стадии, имеющих мутацию Val30Met в гене *TTR*. Эффективность лечения тафамидисом в дозе 20 мг ежедневно оценивалась в течение 18 мес в отношении замедления прогрессирования заболевания наряду с его безопасностью. Еще одной целью исследования была оценка эффективности фармакодинамической стабилизации мутантного белка TTR. Пациенты ($n = 128$) были рандомизированы в группы

тафамидиса ($n = 65$) и плацебо ($n = 63$). Следует отметить, что в дальнейшем 13 человек из каждой группы прекратили участие в исследовании по причине проведения им трансплантации печени, так как на момент начала исследования данный вид лечения их заболевания был уже ранее запланирован. Тафамидис продемонстрировал эффективность в отношении замедления прогрессирования полинейропатии. По сравнению с плацебо в группе тафамидиса были лучшие показатели по шкалам NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs – шкала симптомов невропатии для нижних конечностей) и Norfolk QOL–DN (Norfolk Quality Of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy – Норфолкский опросник качества жизни пациентов с диабетической невропатией). У пациентов, принимавших тафамидис, значительно улучшился нутритивный статус (увеличение модифицированного индекса массы тела (мИМТ) [LS Mean \pm SE] $+39,3 \pm 11,5$) по сравнению с ухудшающимся мИМТ у пациентов, получавших плацебо ($-33,8 \pm 11,8$; $p < 0,0001$), к 18-му месяцу терапии. Стабилизация мутантного белка TTR наблюдалась у 90 % пациентов. Частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах: 4 пациента, получавших препарат, и 3 пациента из группы контроля прекратили участие по причине нежелательных явлений. Наиболее серьезным нежелательным явлением была урогенитальная инфекция, зафиксированная у 2 пациентов, получавших лечение. Среди пациентов, которые выбыли из исследования по причине трансплантации печени, зафиксировано 5 летальных исходов. Данное рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое исследование у пациентов с АТТР-полинейропатией позволило оценить способность тафамидиса стабилизировать тетрамер транстиретина и оценить его влияние на клиническую прогрессию в течение 18 мес [164].

В открытом многоцентровом международном исследовании Fх-006 оценивалась длительная эффективность тафамидиса в отношении замедления прогрессирования заболевания, а также его переносимость и безопасность у 86 пациентов, завершивших 18-месячное лечение в предыдущем исследовании. Пациенты, распределенные в группу плацебо в базовом исследовании Fх-005, были переведены на тафамидис 20 мг, тогда как пациенты, принимавшие тафамидис 20 мг изначально, продолжали прием препарата. Было отмечено, что у пациентов, уже получавших ранее терапию, эффект в отношении замедления прогрессирования заболевания сохранился и после дополнительных 12 мес лечения. Замедление прогрессирования заболевания наблюдалось и у пациентов, ранее не получавших препарат, однако в несколько меньшей степени. Из этого следует вывод, что эффект тафамидиса в отношении замедления прогрессирования заболевания сохраняется как минимум в течение 30 мес от старта терапии, и начинать терапию следует как можно раньше [165].

Наряду с первым клиническим исследованием препарата (Fх-005) проводилось исследование Fх1А-201, в котором изучалась эффективность тафамидиса у больных АТТR-полинейропатией, имеющих любую мутацию в гене *TTR*, за исключением Val30Met. Была отмечена эффективность лечения препаратом в дозе 20 мг ежедневно на протяжении 12 мес в отношении замедления прогрессирования заболевания у таких пациентов, а также стабилизация мутантного белка TTR к 6-му месяцу у 18 из 19 участников [166].

Анализ *post hoc*, сравнивающий результаты исследований Fх-005 и Fх1А-201 с поправкой на исходную тяжесть заболевания, продемонстрировал сопоставимую степень прогрессирования неврологических симптомов у пациентов с мутацией Val30Met и без мутации Val30Met. Степень изменения NIS-LL была сопоставима в 2 этих группах, получавших тафамидис, и значительно менее выражена, чем в группе пациентов с мутацией Val30Met, получавших плацебо. Данные также демонстрируют корреляцию между исходной степенью тяжести и степенью прогрессирования заболевания: чем выше исходный уровень NIS-LL, тем быстрее темп ухудшения. Более того, данный анализ иллюстрирует благоприятный терапевтический эффект тафамидиса вне зависимости от исходной степени тяжести заболевания как у пациентов с мутацией Val30Met, так и у пациентов без мутации Val30Met в равной степени [167]. Таким образом, приведенные данные подтверждают эффективность терапии тафамидисом вне зависимости от типа мутации.

В анализ, представляющий собой самую длительную проспективную оценку эффективности и безопасности терапии тафамидисом, были включены пациенты 18–75 лет с ранней стадией морфологически и генетически (Val30Met) верифицированной АТТR-полинейропатии, получившие как минимум 1 дозу тафамидиса в исследовании Fх-005 и продолжившие участие в исследовании Fх-006, с базовыми характеристиками NIS-LL < 10 перед получением 1-й дозы тафамидиса, и данные мониторинга которых были доступны. Результаты показали существенную отсрочку в развитии симптомов полинейропатии и сохранении нутритивного статуса в течение 5,5 года при раннем назначении терапии тафамидисом. Тафамидис, как правило, хорошо переносился. Тип и частота возникающих при лечении нежелательных явлений в этом анализе совпадают с предыдущими, новых побочных эффектов не выявлено. Назначение тафамидиса на ранней стадии АТТR-полинейропатии привело к минимальному прогрессированию заболевания в течение 5,5 года и сопровождалось благоприятным долгосрочным профилем безопасности. Показатель МИМТ значительно не ухудшился при длительном лечении тафамидисом [168].

Проспективное мультицентровое когортное наблюдательное исследование позволило оценить естественное течение болезни и выживаемость при I стадии

Val30Met АТТR-полинейропатии у пациентов, не получающих патогенетического лечения ($n = 1771$), пациентов, которым была выполнена пересадка печени ($n = 957$), и пациентов, получающих патогенетическое лечение (тафамидис) ($n = 432$). Среди группы пациентов с ранней манифестацией заболевания (моложе 50 лет) тафамидис уменьшал риск летального исхода на 91 % (отношение рисков (ОР) 0,09; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,03–0,25; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами, не получающими лечение, и на 63 % (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,14–1,00; $p = 0,05$) по сравнению с пациентами, которым была выполнена пересадка печени. В группе с поздней манифестацией заболевания (старше 50 лет) тафамидис снижал риск летального исхода на 82 % (ОР 0,18; 95 % ДИ 0,06–0,49; $p = 0,001$) по сравнению с пациентами, не получающими лечение. В когорте пациентов с поздней манифестацией заболевания вероятность 10-летней выживаемости после проявления АТТR-полинейропатии составила 49 % (95 % ДИ 39–58) в группе пациентов, не получающих патогенетическую терапию, и 92 % (95 % ДИ 71–98) в группе пациентов, получавших тафамидис [169]. Значительный эффект в отношении замедления прогрессирования неврологического дефицита, предотвращения потери массы тела у пациентов с АТТR-полинейропатией, получавших тафамидис на ранней стадии заболевания, определяет несомненную важность своевременной диагностики АТТR-полинейропатии.

Таким образом, при установлении диагноза АТТR-полинейропатии при наличии симптомов любой степени выраженности и тяжести вне зависимости от типа мутации в гене *TTR* рекомендуется назначение патогенетической терапии по жизненным показаниям препаратом тафамидис перорально в дозе 20 мг/сут пожизненно.

Пациентам также рекомендуется назначение симптоматической терапии, которая направлена на устранение таких проявлений АТТR-полинейропатии, как боль, диарея, ортостатическая гипотензия, нарушение мочеиспускания и др., а также на профилактику осложнений болезни (почечная недостаточность, кахексия, присоединение инфекции) [170]. Каждые 6 мес в зависимости от клинических проявлений используются дополнительные методы мониторинга для оценки прогрессирования заболевания. Объем исследований определяется лечащим врачом и привлеченными специалистами (неврологом, кардиологом, гастроэнтерологом, нефрологом, окулистом, реабилитологом). При необходимости назначаются стимуляционное электронейромиографическое исследование, инструментальная оценка вегетативных функций, эхокардиография, электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, исследование уровней мочевины, тропонина, креатинина, альбумина, натрийуретического пептида В-типа крови, общий анализ мочи.

Референсные центры по АТТН-полинейропатии:

- Научный центр неврологии (Москва)
- Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (ММА им. И.М. Сеченова, Москва)
- Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева (ММА им. И.М. Сеченова, Москва)
- Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова (Москва)
- Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва)
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург)
- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург)
- Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург)
- Санкт-Петербургская больница РАН (Санкт-Петербург)
- Ленинградская областная клиническая больница (Санкт-Петербург)
- Республиканская больница им. В.А. Баранова (Петрозаводск)
- Архангельская областная клиническая больница (Архангельск)
- Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич (Архангельск)
- Клинический кардиологический диспансер (отделение неврологии и генетики) (Сыктывкар)
- Медицинский центр «Вита» (Вологда)
- Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина (Мурманск)
- Медицинский центр «Здоровье» (Великий Новгород)
- Псковская областная клиническая больница (Псков)
- Клинико-диагностический центр БФУ им. И. Канта (Калининград)
- Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону)
- Ростовская областная клиническая больница (Ростов-на-Дону)
- Областной консультативно-диагностический центр (Ростов-на-Дону)
- Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар)
- Клиника Екатерининская (Краснодар)
- Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко (Нижний Новгород)
- Пензенский институт усовершенствования врачей (Пенза)
- Республиканский клинический неврологический центр (Казань)
- Республиканская клиническая больница МЗ Республики Татарстан, отделение неврологии (Казань)
- Городская клиническая больница № 7, отделение неврологии (Казань)
- Межрегиональный клинико-диагностический центр, отделение неврологии (Казань)
- Республиканский медико-генетический центр (Уфа)
- Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина (медико-генетическая консультация)
- Лечебно-диагностический центр «Первая неврология» (Самара)
- Неврологический центр «Сибнейромед» (Новосибирск)
- Неврологический центр больницы № 34 на Костычева (Новосибирск)
- Научно-практический медицинский центр «Инновации и здоровье» (Новосибирск)
- Сибирский медицинский центр (Барнаул)
- Красноярский краевой медико-генетический центр (Красноярск)
- Приморская краевая клиническая больница № 1, отделение неврологии (Владивосток)

Референсные центры по АТТН-кардиомиопатии:

- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России (Москва)
- Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева (ММА им. И.М. Сеченова, Москва)
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (Москва)
- Первая Градская больница им. Н.И. Пирогова (Москва)
- Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва)
- Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва)
- Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бакулина Н.В., Некрасова А.С., Гудкова А.Я. и др. Системный амилоидоз: клинические проявления и диагностика. Эффективная фармакотерапия 2020;(16):68–76. [Bakulina N.V., Nekrasov A.S., Gudkova A.Ya. et al. Systemic amyloidosis: clinical manifestations and diagnosis. *Effectivnaya pharmacology = Effective Pharmacology* 2020;16(24):68–76. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-68-76.
2. Ando Y., Coelho T., Berk J.L. et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orph J Rare Dis* 2013;8:31. DOI: 10.1186/1750-1172-8-31.
3. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клиническая фармакология и терапия 2020;(29):13–24. [Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V. et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy* 2020;29(1):13–24. (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.
4. Bodin K., Ellmerich S., Kahan M.C. et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature* 2010;468:93–7. DOI: 10.1038/nature09494.
5. Rambaran R.N., Serpell L.C. Amyloid fibrils: abnormal protein assembly. *Prion* 2008;2:112–7. DOI: 10.4161/pri.2.3.7488.
6. Mold M., Shrive A.K., Exley C. Serum amyloid P component accelerates the formation and enhances the stability of amyloid fibrils in a physiologically significant under-saturated solution of amyloid- β 42. *JAD* 2012;29:875–81. DOI: 10.3233/jad-2012-120076.
7. Bergkvist L., Richards D.R., Bernardo-Gancedo A. et al. Serum amyloid P component promotes formation of distinct aggregated lysozyme morphologies and reduces toxicity in *Drosophila* flies expressing F57I lysozyme. *PLoS One* 2020;15:e0227227. DOI: 10.1371/journal.pone.0227227.
8. Segers-Nolten I., Van Raaij M., Subramaniam V. Biophysical analysis of amyloid formation. In: *Comprehensive Biomaterials II: Biologically inspired and biomolecular materials*. Amsterdam: Elsevier, 2017. Pp. 438–451.
9. Picken M.M. The pathology of amyloidosis in classification: A review. *Acta Haematol* 2020;143:322–34. DOI: 10.1159/000506696.
10. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S. et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018;25:215–9. DOI: 10.1080/13506129.2018.1549825.
11. Conceição I., Damy T., Romero M. et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of *TTR* gene mutations. *Amyloid* 2019;26:3–9. DOI: 10.1080/13506129.2018.1556156.
12. Manral P., Reixach N. Amyloidogenic and non-amyloidogenic transthyretin variants interact differently with human cardiomyocytes: insights into early events of non-fibrillar tissue damage. *Biosci Rep* 2015;35. DOI: 10.1042/bsr20140155.
13. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neosurg Psych* 2015;86:1036–43. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308724.
14. Minnella A.M., Rissotto R., Antoniazzi E. et al. Ocular involvement in hereditary amyloidosis. *Genes* 2021;12. DOI: 10.3390/genes12070955.
15. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408–27. DOI: 10.1093/brain/75.3.408.
16. Planté-Bordeneuve V., Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10:1086–97. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70246-0.
17. Adams D., Koike H., Slama M., Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nature Rev. Neurology* 2019;15:387–404. DOI: 10.1038/s41582-019-0210-4.
18. Dardiotis E., Koutsou P., Papanicolaou E.Z. et al. Epidemiological, clinical and genetic study of familial amyloidotic polyneuropathy in Cyprus. *Amyloid* 2009;16:32–7. DOI: 10.1080/13506120802676948.
19. Reinés J.B., Vera T.R., Martín M.U. et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llàtzer Hospital descriptive study. *Orph J Rare Dis* 2014;9:29. DOI: 10.1186/1750-1172-9-29.
20. Sarafov S., Gospodinova M., Vélina V.G. et al. Epidemiology of Familial Amyloid Polyneuropathy in Bulgaria. *Orph J Rare Dis* 2015;10:02. DOI: 10.1186/1750-1172-10-S1-O2.
21. Waddington-Cruz M., Schmidt H., Botteman M.F. et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orph J Rare Dis* 2019;14:34. DOI: 10.1186/s13023-019-1000-1.
22. Schmidt H.H., Waddington-Cruz M., Botteman M.F. et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018;57:829–37. DOI: 10.1002/mus.26034.
23. Adams D., Ando Y., Beirão J.M. et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol* 2021;268:2109–22. DOI: 10.1007/s00415-019-09688-0.
24. Planté-Bordeneuve V., Carayol J., Ferreira A. et al. Genetic study of transthyretin amyloid neuropathies: carrier risks among French and Portuguese families. *J Med Genet* 2003;40:e120. DOI: 10.1136/jmg.40.11.e120.
25. Hellman U., Alarcon F., Lundgren H.E. et al. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid* 2008;15:181–6. DOI: 10.1080/13506120802193720.
26. Kato-Motozaki Y., Ono K., Shima K. et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: identification of a novel endemic focus. *J Neurol Sci* 2008;270:133–40. DOI: 10.1016/j.jns.2008.02.019.
27. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Dis* 2013;6:129–39. DOI: 10.1177/1756285612470192.
28. Suhr O.B., Lundgren E., Westermark P. One mutation, two distinct disease variants: unravelling the impact of transthyretin amyloid fibril composition. *J Int Med* 2017;281:337–47. DOI: 10.1111/joim.12585.
29. Yang N.C., Lee M.J., Chao C.C. et al. Clinical presentations and skin denervation in amyloid neuropathy due to transthyretin Ala97Ser. *Neurology* 2010;75:532–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ec7fda.
30. Koike H., Tanaka F., Hashimoto R. et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psych* 2012;83:152–8. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301299.
31. Mariani L.L., Lozeron P., Théaudin M. et al. Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol* 2015;78:901–16. DOI: 10.1002/ana.24519.
32. Rapezzi C., Quarta C.C., Obici L. et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J* 2013;34:520–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs123.

33. Maurer M.S., Hanna M., Grogan M. et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (transthyretin amyloid outcome survey). *J Am College Cardiol* 2016;68:161–72. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.596.
34. González-Duarte A., Soto K.C., Martínez-Baños D. et al. Familial amyloidosis with polyneuropathy associated with *TTR* Ser50Arg mutation. *Amyloid* 2012;19:171–6. DOI: 10.3109/13506129.2012.712925.
35. Ihse E., Ybo A., Suhr O. et al. Amyloid fibril composition is related to the phenotype of hereditary transthyretin V30M amyloidosis. *J Pathol* 2008;216:253–61. DOI: 10.1002/path.2411.
36. Saelices L., Chung K., Lee J.H. et al. Amyloid seeding of transthyretin by *ex vivo* cardiac fibrils and its inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:E6741–e6750. DOI: 10.1073/pnas.1805131115.
37. Suhr O.B., Wixner J., Anan I. et al. Amyloid fibril composition within hereditary Val30Met (p.Val50Met) transthyretin amyloidosis families. *PLoS One* 2019;14:e0211983. DOI: 10.1371/journal.pone.0211983.
38. Adams D., Cauquil C., Labeysie C. Familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2017;30:481–9. DOI: 10.1097/wco.0000000000000476.
39. Martens B., De Pauw M., De Bleecker J.L. Single-centre experience on transthyretin familial amyloid polyneuropathy: case series and literature review. *Acta Neurol Belgica* 2018;118:179–85. DOI: 10.1007/s13760-018-0906-z.
40. Finsterer J., Iglseder S., Wanschitz J. et al. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *Acta Neurol Scandinavica* 2019;139:92–105. DOI: 10.1111/ane.13035.
41. Gonzalez-Duarte A., Valdés-Ferrer S.I., Cantú-Brito C. Characteristics and natural history of autonomic involvement in hereditary ATTR amyloidosis: a systematic review. *Clin Autonomic Res* 2019;29:1–9. DOI: 10.1007/s10286-019-00630-y.
42. Cardoso M., Coelho T., Mundayat R. Overview of patient demographics and clinical characteristics in THAOS – the transthyretin amyloidosis outcomes survey (P05.067). *Neurology* 2013;80(7 Suppl):P05.067.
43. Barroso F., Ando Y., González-Duarte A. Autonomic symptoms in transthyretin amyloidosis: an analysis of symptomatic subjects from the THAOS Registry. Peripheral nerve society meeting July 8–12, 2017 Sitges, Barcelona, Spain. *J Peripheral Nerv Syst* 2017;22:226–14. DOI: 10.1111/jns.12225.
44. Mazzeo A., Russo M., Di Bella G. et al. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP): a single-center experience in Sicily, an Italian endemic area. *J Neuromusc Dis* 2015; 2:S39–S48. DOI: 10.3233/jnd-150091.
45. González-Duarte A., Lem-Carrillo M., Cárdenas-Soto K. Description of transthyretin S50A, S52P and G47A mutations in familial amyloidosis polyneuropathy. *Amyloid* 2013;20:221–25. DOI: 10.3109/13506129.2013.827110.
46. Waddington-Cruz M., Ackermann E.J., Polydefkis M. et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: baseline characteristics of patients in the NEURO-TTR trial. *Amyloid* 2018;25:180–8. DOI: 10.1080/13506129.2018.1503593.
47. Sperry B.W., Reyes B.A., Ikram A. et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am College Cardiol* 2018;72:2040–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.092.
48. Milandri A., Farioli A., Gagliardi C. et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Failure* 2020;22:507–15. DOI: 10.1002/ehf.1742.
49. Adams D., Lozeron P., Lacroix C. Amyloid neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2012;25:564–72. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328357bdf6.
50. Adams D., Lozeron P., Theaudin M. et al. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid* 2012;19(Suppl 1):61–4. DOI: 10.3109/13506129.2012.685665.
51. Miyake Z., Nakamagoe K., Ezawa N. et al. Late-onset transthyretin (TTR)-familial amyloid polyneuropathy (FAP) with a long disease duration from non-endemic areas in Japan. *Int Med (Tokyo, Japan)* 2019;58:713–8. DOI: 10.2169/internalmedicine.1457-18.
52. Cortese A., Vegezzi E., Lozza A. et al. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psych* 2017;88:457–8. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315262.
53. Lozeron P., Mariani L.L., Dodet P. et al. Transthyretin amyloid polyneuropathies mimicking a demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2018;91:e143–e152. DOI: 10.1212/wnl.00000000000005777.
54. Théaudin M., Lozeron P., Algalarrondo V. et al. Upper limb onset of hereditary transthyretin amyloidosis is common in non-endemic areas. *Eur J Neurol* 2019;26:e497–e436. DOI: 10.1111/ene.13845.
55. Cappellari M., Cavallaro T., Ferrarini M. et al. Variable presentations of TTR-related familial amyloid polyneuropathy in seventeen patients. *JPNS* 2011;16:119–29. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2011.00331.x.
56. Goyal N.A., Mozaffar T. Tongue atrophy and fasciculations in transthyretin familial amyloid neuropathy: an ALS mimicker. *Neurol Genet* 2015;1:e18. DOI: 10.1212/nxg.0000000000000018.
57. Conceição I., González-Duarte A., Obici L. et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *JPNS* 2016;21:5–9. DOI: 10.1111/jns.12153.
58. Lousada I., Comenzo R.L., Landau H. et al. Patient experience with hereditary and senile systemic amyloidoses: a survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Orph J Rare Dis* 2015;10:P22. DOI: 10.1186/1750-1172-10-S1-P22.
59. Bonaïti B., Alarcon F., Bonaïti-Pellié C., Planté-Bordeneuve V. Parent-of-origin effect in transthyretin related amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2009;16:149–50. DOI: 10.1080/13506120903093944.
60. Saporta M.A., Zaros C., Cruz M.W. et al. Penetrance estimation of TTR familial amyloid polyneuropathy (type I) in Brazilian families. *Eur J Neurol* 2009;16:337–41. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02429.x.
61. Norgren N., Hellman U., Ericzon B.G. et al. Allele specific expression of the transthyretin gene in Swedish patients with hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR V30M) is similar between the two alleles. *PLoS One* 2012;7:e49981. DOI: 10.1371/journal.pone.0049981.
62. Norgren N., Olsson M., Nyström H. et al. Gene expression profile in hereditary transthyretin amyloidosis: differences in targeted and source organs. *Amyloid* 2014;21:113–9. DOI: 10.3109/13506129.2014.894908.
63. 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. *Eur Heart J* 2021; 42:1554–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab072.
64. Ruberg F.L., Grogan M., Hanna M. et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am College Cardiol* 2019;73:2872–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
65. Maurer M.S., Bokhari S., Damy T. et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circulation Heart Failure* 2019;12:e006075. DOI: 10.1161/circheartfailure.119.006075.
66. González-López E., López-Sainz Á., Garcia-Pavia P. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. progress and hope. *Revista Espanola de Cardiologia (English edn)* 2017;70:991–1004. DOI: 10.1016/j.rec.2017.05.036.
67. Lane T., Fontana M., Martinez-Naharro A. et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2019;140:16–26. DOI: 10.1161/circulationaha.118.038169.
68. Donnelly J.P., Hanna M. Cardiac amyloidosis: an update on diagnosis

- and treatment. *Cleveland Clin J Med* 2017;84:12–26. DOI: 10.3949/ccjm.84.s3.02.
69. Nakagawa M., Sekijima Y., Yazaki M. et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 2016;23:58–63. DOI: 10.3109/13506129.2015.1135792.
 70. Ternacle J., Bodez D., Guellich A. et al. Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain echocardiography in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:126–38. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.05.014.
 71. Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart* 2011;97:75–84. DOI: 10.1136/hrt.2009.190405.
 72. Mohammed S.F., Mirzoyev S.A., Edwards W.D. et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Failure* 2014;2:113–22. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.11.004.
 73. Pinney J.H., Whelan C.J., Petrie A. et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000098. DOI: 10.1161/jaha.113.000098.
 74. Rozenbaum M.H., Large S., Bhambrri R. et al. Impact of delayed diagnosis and misdiagnosis for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM): a targeted literature review. *Cardiol Ther* 2021;10:141–59. DOI: 10.1007/s40119-021-00219-5.
 75. Jacobson D.R., Gorevic P.D., Buxbaum J.N. A homozygous transthyretin variant associated with senile systemic amyloidosis: evidence for a late-onset disease of genetic etiology. *Am J Hum Genet* 1990;47:127–36.
 76. Rowczenio D.M., Noor I., Gillmore J.D. et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum Mut* 2014;35:E2403–E2412. DOI: 10.1002/humu.22619.
 77. Quarta C.C., Buxbaum J.N., Shah A.M. et al. The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans. *New Eng J Med* 2015;372:21–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1404852.
 78. González-López E., Gallego-Delgado M., Guzzo-Merello G. et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv338.
 79. Fontana M., Banypersad S.M., Treibel T.A. et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:157–65. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.10.008.
 80. Maurer M.S. Noninvasive identification of ATTRwt cardiac amyloid: The emergence of nuclear cardiology. *Am J Med* 2015;128:1275–80. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.05.039.
 81. Beirão I., Lobato L., Costa P.M. et al. Kidney and anemia in familial amyloidosis type I. *Kidney Int* 2004;66:2004–9. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00971.x.
 82. Moreira C.L., Rocha A., Santos J. et al. The ever-growing understanding of transthyretin amyloidosis nephropathy. *Amyloid* 2017;24:117–8. DOI: 10.1080/13506129.2017.1293645.
 83. Lobato L., Beirão I., Silva M. et al. End-stage renal disease and dialysis in hereditary amyloidosis TTR V30M: presentation, survival and prognostic factors. *Amyloid* 2004;11:27–37. DOI: 10.1080/13506120410001673884.
 84. Yoshimura Y., Kuwabara T., Shiraishi N. et al. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy found with abnormal urinalysis at a general health checkup. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:341–2. DOI: 10.1111/nep.12610.
 85. Xu J., Yang M., Pan X. et al. Transthyretin-related hereditary amyloidosis with recurrent vomiting and renal insufficiency as the initial presentation. *Medicine* 2017;96. DOI: 10.1097/md.0000000000005737.
 86. Lobato L., Beirão I., Silva M. et al. Familial ATTR amyloidosis: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. *Nephrol Dial Transpl* 2003;18:532–8. DOI: 10.1093/ndt/18.3.532.
 87. Rocha A., Silva A., Cardoso M. et al. Transthyretin (ATTR) amyloidosis nephropathy: lessons from a TTR stabilizer molecule. *Amyloid* 2017;24:81–2. DOI: 10.1080/13506129.2016.1277697.
 88. Lobato L. Portuguese-type amyloidosis (transthyretin amyloidosis, ATTR V30M). *J Nephrol* 2003;16:438–42.
 89. Lobato L., Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1337–46. DOI: 10.2215/cjn.08720811.
 90. Lobato L., Beirão I., Guimarães S.M. et al. Familial amyloid polyneuropathy type I (Portuguese): distribution and characterization of renal amyloid deposits. *Am J Kidney Dis* 1998;31:940–6. DOI: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9631837.
 91. Oguchi K., Takei Y., Ikeda S. Value of renal biopsy in the prognosis of liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy ATTR Val30Met patients. *Amyloid* 2006;13:99–107. DOI: 10.1080/13506120600722662.
 92. Takahashi K., Sakashita N., Ando Y. et al. Late onset type I familial amyloidotic polyneuropathy: presentation of three autopsy cases in comparison with 19 autopsy cases of the ordinary type. *Pathol Int* 1997;47:353–9. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1997.tb04508.x.
 93. Rubinger D., Sapoznikov D., Pollak A. et al. Heart rate variability during chronic hemodialysis and after renal transplantation: studies in patients without and with systemic amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1972–81. DOI: 10.1681/asn.V1091972.
 94. Suhr O.B., Herlenius G., Friman S., Ericzon B.G. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Liver Transpl* 2000;6:263–76. DOI: 10.1053/lt.2000.6145.
 95. Saraiva M.J., Costa P.P., Birken S., Goodman D.S. Presence of an abnormal transthyretin (prealbumin) in Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Trans Assoc Am Physicians* 1983;96:261–70.
 96. Liu J.Y., Guo Y.J., Zhou C.K. et al. Clinical and histopathological features of familial amyloidotic polyneuropathy with transthyretin Val30Ala in a Chinese family. *J Neurol Sci* 2011;304:83–6. DOI: 10.1016/j.jns.2011.02.005.
 97. Lim A., Prokaeva T., McComb M.E. et al. Identification of S-sulfonation and S-thiolation of a novel transthyretin Phe33Cys variant from a patient diagnosed with familial transthyretin amyloidosis. *Protein Sci* 2003;12:1775–85. DOI: 10.1110/ps.0349703.
 98. Gafni J., Fischel B., Reif R. et al. Amyloidotic polyneuropathy in a Jewish family. Evidence for the genetic heterogeneity of the lower limb familial amyloidotic neuropathies. *Quarterly J Med* 1985;55:33–44.
 99. Pelo E., Da Prato L., Ciaccheri M. et al. Familial amyloid polyneuropathy with genetic anticipation associated to a gly47glu transthyretin variant in an Italian kindred. *Amyloid* 2002;9:35–41. DOI: 10.3109/13506120209072443.
 100. Booth D., Soutar A., Hawkins P. et al. Three new amyloidogenic transthyretin gene mutations advantages of direct sequencing. New York: Parthenon Publishing Group Inc., 1993.
 101. Holmgren G., Hellman U., Anan I. et al. Cardiomyopathy in Swedish patients with the Gly53Glu and His88Arg transthyretin variants. *Amyloid* 2005;12:184–8. DOI: 10.1080/13506120500223126.
 102. Booth D.R., Gillmore J.D., Persey M.R. et al. Transthyretin Ile73Val is associated with familial amyloidotic polyneuropathy in a Bangladeshi family. Mutations in brief No. 158. *Online Hum Mut* 1998;12:135. DOI: 10.1002/(sici)1098-1004(1998)12:2<135::Aid-humu10>3.0.Co;2-6.
 103. Wallace M.R., Dwulet F.E., Williams E.C. et al. Identification of a new hereditary amyloidosis prealbumin variant, Tyr-77, and detection of the gene by DNA analysis. *J Clin Invest* 1988;81:189–93. DOI: 10.1172/jci113293.
 104. Riboldi G., Del Bo R., Ranieri M. et al. Tyr78Phe transthyretin mutation with predominant motor neuropathy as the initial presentation. *Case Rep Neurol* 2011;3:62–8. DOI: 10.1159/000324925.

105. Kristen A.V., Ehlermann P., Helmke B. et al. Transthyretin valine-94-alanine, a novel variant associated with late-onset systemic amyloidosis with cardiac involvement. *Amyloid* 2007;14:283–7. DOI: 10.1080/13506120701616383.
106. De Lucia R., Mauro A., Di Scapio A. et al. A new mutation on the transthyretin gene (Ser112 to Ile) causes an amyloid neuropathy with severe cardiac impairment. *Clin Neuropathol* 1993;12.
107. Bergström J., Patrosso M.C., Colussi G. et al. A novel type of familial transthyretin amyloidosis, ATTR Asn124Ser, with co-localization of kappa light chains. *Amyloid* 2007;14:141–5. DOI: 10.1080/13506120701259895.
108. Никитина Е.Н., Воробьева О.А. Семейный транстретиновый амилоидоз: мини-обзор и описание трех случаев среди членов одной семьи. *Нефрология и диализ* 2018;(20):312–23. [Nikitina E.N., Vorobieva O.A. Familial transthyretin amyloidosis: a mini-review and description of three cases among members of the same family. *Nephrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis* 2018;(20):312–23. (In Russ.)] DOI: 10.28996/2618-9801-2018-3-312-323.
109. Martins A.C., Rosa A.M., Costa E. et al. Ocular manifestations and therapeutic options in patients with familial amyloid polyneuropathy: a systematic review. *Biomed Res Int* 2015;2015:282405. DOI: 10.1155/2015/282405.
110. Beirão J.M., Malheiro J., Lemos C. et al. Ophthalmological manifestations in hereditary transthyretin (ATTR V30M) carriers: a review of 513 cases. *Amyloid* 2015;22:117–22. DOI: 10.3109/13506129.2015.1015678.
111. Yoshinaga T., Yazaki M., Kametani F. et al. Marked biochemical difference in amyloid proportion between intra- and extraocular tissues in a liver-transplanted patient with hereditary ATTR amyloidosis. *Amyloid* 2017;24:17–23. DOI: 10.1080/13506129.2016.1276055.
112. Beirão J.M., Malheiro J., Lemos C. et al. Impact of liver transplantation on the natural history of oculopathy in Portuguese patients with transthyretin (V30M) amyloidosis. *Amyloid* 2015;22:31–5. DOI: 10.3109/13506129.2014.989318.
113. Haraoka K., Ando Y., Ando E. et al. Amyloid deposition in ocular tissues of patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid* 2002;9:183–9. DOI: 10.3109/13506120209114820.
114. Beirão M., Matos E., Beirão I. et al. No ocular involvement in familial amyloidotic polyneuropathy ATTR V30M domino liver recipients. *Transpl Int* 2012;25:646–51. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01467.x.
115. Liepnieks J.J., Phan A.D., Wise R.J. et al. Biochemical characterization of vitreous amyloid formed after liver transplantation. *Amyloid* 2016;23:136–7. DOI: 10.3109/13506129.2016.1165197.
116. Hara R., Kawaji T., Ando E. et al. Impact of liver transplantation on transthyretin-related ocular amyloidosis in Japanese patients. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill: 1960)* 2010;128:206–10. DOI: 10.1001/archophthol.2009.390.
117. Ando E., Ando Y., Okamura R. et al. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long-term follow up. *Brit J Ophthalmol* 1997;81:295–8. DOI: 10.1136/bjo.81.4.295.
118. Dermarkarian C.R., Bhatt A., Chévez-Barrios P., Allen R.C. Bilateral acquired nasolacrimal duct obstruction secondary to amyloidosis in a 15-year-old. *J AAPOS* 2021;25:126–8. DOI: 10.1016/j.jaapos.2020.11.011.
119. Dodd M.U., Wolkow N., Cunnane M.E. et al. Isolated orbital amyloidosis causing internal and external ophthalmoplegia. *J AAPOS* 2020;24:48–51.e41. DOI: 10.1016/j.jaapos.2019.11.003.
120. Kang S., Dehabadi M.H., Rose G.E. et al. Ocular amyloid: adnexal and systemic involvement. *Orbit (Amsterdam, Netherlands)* 2020;39:13–7. DOI: 10.1080/01676830.2019.1594988.
121. Wixner J., Mundayat R., Karayal O.N. et al. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis – common complications of a rare disease. *Orph J Rare Dis* 2014;9:61. DOI: 10.1186/1750-1172-9-61.
122. Freudenthaler S., Hegenbart U., Schönlard S. et al. Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract – a retrospective observational study on 542 patients. *Virch Arch* 2016;468:569–77. DOI: 10.1007/s00428-016-1916-y.
123. Yoshimatsu S., Ando Y., Terazaki H. et al. Endoscopic and pathological manifestations of the gastrointestinal tract in familial amyloidotic polyneuropathy type I (Met30). *J Int Med* 1998;243:65–72. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1998.00247.x.
124. Wixner J., Karling P., Rydh A. et al. Gastric emptying in hereditary transthyretin amyloidosis: the impact of autonomic neuropathy. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:e1111–e1568. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01991.x.
125. Obayashi K., Olsson M., Anan I. et al. Impact of serotonin transporter and catechol-O-methyl transferase genes polymorphism on gastrointestinal dysfunction in Swedish and Japanese familial amyloidotic polyneuropathy patients. *Clin Chim Acta* 2008;398:10–4. DOI: 10.1016/j.cca.2008.07.033.
126. Tashima K., Suhr O.B., Ando Y. et al. Gastrointestinal dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (ATTR Val30Met) – comparison of Swedish and Japanese patients. *Amyloid* 1999;6:124–9. DOI: 10.3109/13506129909007313.
127. Conceição I. Clinical features of TTR-FAP in Portugal. *Amyloid* 2012;19(Suppl 1):71–2. DOI: 10.3109/13506129.2012.673184.
128. Suhr O.B., Svendsen I.H., Andersson R. et al. Hereditary transthyretin amyloidosis from a Scandinavian perspective. *J Int Med* 2003;254:225–35. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2003.01173.x.
129. Gertz M., Adams D., Ando Y. et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Family Practice* 2020;21:198. DOI: 10.1186/s12875-020-01252-4.
130. Allen J.A. The misdiagnosis of CIPD: a review. *Neurol Ther* 2020;9:43–54. DOI: 10.1007/s40120-020-00184-6.
131. Damy T., Costes B., Hagege A.A. et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016;37:1826–34. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv583.
132. Parato V.M., Antonucci V., Sozzi F. et al. Echocardiographic diagnosis of the different phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* 2016;14:30. DOI: 10.1186/s12947-016-0072-5.
133. Rapezzi C., Lorenzini M., Longhi S. et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Failure Rev* 2015;20:117–24. DOI: 10.1007/s10741-015-9480-0.
134. Gustavsson S., Granåsen G., Grönlund C. et al. Can echocardiography and ECG discriminate hereditary transthyretin V30M amyloidosis from hypertrophic cardiomyopathy? *Amyloid* 2015;22:163–70. DOI: 10.3109/13506129.2015.1037831.
135. Koike H., Hashimoto R., Tomita M. et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid* 2011;18:53–62. DOI: 10.3109/13506129.2011.565524.
136. Наумова Е.С., Никитин С.С., Адян Т.А. и др. Клинический случай транстретинового амилоидоза с задержкой верификации диагноза у полностью обследованной больной. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(1):46–52. [Naumova E.S., Nikitin S.S., Adyan T.A. et al. Misdiagnosed case of TTR amyloidosis in a fully investigated patient. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(1):46–52 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-46-52.
137. Westermark P., Westermark G.T., Suhr O.B., Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Upsala J Med Sci* 2014;119:223–8. DOI: 10.3109/03009734.2014.895786.
138. Luigetti M., Romozzi M., Bisogni G. et al. hATTR Pathology: Nerve Biopsy Results from Italian Referral Centers. *Brain Sci* 2020;10. DOI: 10.3390/brainsci10110780.
139. Fine N.M., Arruda-Olson A.M., Dispenzieri A. et al. Yield of noncardiac

- biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2014;113:1723–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.02.030.
140. Jinno Y., Matsumoto T., Kamei T. et al. Localization of the human prealbumin gene to 18p11.1-q12.3 by gene dose effect study of Southern blot hybridization. *Jpn J Hum Genet* 1986;31:243–8. DOI: 10.1007/BF01870754.
 141. Sparkes R.S., Sasaki H., Mohandas T. et al. Assignment of the prealbumin (PALB) gene (familial amyloidotic polyneuropathy) to human chromosome region 18q11.2-q12.1. *Hum Genet* 1987;75:151–4. DOI: 10.1007/bf00591077.
 142. Wallace M.R., Naylor S.L., Kluge-Beckerman B. et al. Localization of the human prealbumin gene to chromosome 18. *Biochem Biophysical Res Comm* 1985;129:753–8. DOI: 10.1016/0006-291x(85)91956-4.
 143. Sasaki H., Yoshioka N., Takagi Y., Sakaki Y. Structure of the chromosomal gene for human serum prealbumin. *Gene* 1985;37:191–7. DOI: 10.1016/0378-1119(85)90272-0.
 144. Mita S., Maeda S., Shimada K., Araki S. Cloning and sequence analysis of cDNA for human prealbumin. *Biochem Biophysical Res Comm* 1984;124:558–64. DOI: 10.1016/0006-291x(84)91590-0.
 145. Sequence Variant Nomenclature. Available at: <http://varnomen.hgvs.org/>.
 146. QIAGEN Digital Insights. Available at: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=tr>.
 147. Sekijima Y., Hammarstrom P., Matsumura M. et al. Energetic characteristics of the new transthyretin variant A25T may explain its atypical central nervous system pathology. *Lab Invest* 2003;83:409–17.
 148. Sekijima Y. Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:225–33. DOI: 10.1111/jcpt.12145.
 149. Sekijima Y., Wiseman R.L., Matteson J. et al. The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. *Cell* 2005;121:73–85. DOI: 10.1016/j.cell.2005.01.018.
 150. Connors L.H., Lim A., Prokoeva T. et al. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid* 2003;10:160–84. DOI: 10.3109/13506120308998998.
 151. gnomAD. Genome Aggregation Database. Available at: <http://gnomad.broadinstitute.org/>.
 152. Dorbala S., Ando Y., Bokhari S. et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol* 2019;26:2065–123. DOI: 10.1007/s12350-019-01760-6.
 153. Parman Y., Adams D., Obici L. et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Op Neurol* 2016;29(Suppl 1):S3–S13. DOI: 10.1097/wco.0000000000000288.
 154. Saraiva M.J., Birken S., Costa P.P., Goodman D.S. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest* 1984;74:104–19. DOI: 10.1172/jci11390.
 155. Harding J., Skare J., Skinner M. A second transthyretin mutation at position 33 (Leu/Phe) associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochim Biophys Acta* 1991;1097(3):183–6. DOI: 10.1016/0925-4439(91)90033-6.
 156. Lavigne-Moreira C., Marques V.D., Goncalves M.V.M. et al. The genetic heterogeneity of hereditary transthyretin amyloidosis in a sample of the Brazilian population. *J PNs* 2018;23:134–7. DOI: 10.1111/jns.12259.
 157. Yamashita T., Ueda M., Misumi Y. et al. Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan. *J Neurol* 2018;265:134–40. DOI: 10.1007/s00415-017-8640-7.
 158. Carr A.S., Pelayo-Negro A.L., Evans M.R. et al. A study of the neuropathy associated with transthyretin amyloidosis (ATTR) in the UK. *J Neurol Neurosurg Psych* 2016;87:620–7. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310907.
 159. Zhen D.B., Swiecicki P.L., Zeldenrust S.R. et al. Frequencies and geographic distributions of genetic mutations in transthyretin- and non-transthyretin-related familial amyloidosis. *Clin Genet* 2015;88:396–400. DOI: 10.1111/cge.12500.
 160. Leung N., Nasr S.H., Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. *Blood* 2012;120:3206–13. DOI: 10.1182/blood-2012-03-413682.
 161. Treglia G., Glaudemans A.W.J.M., Bertagna F. et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(11):1945–55. DOI: 10.1007/s00259-018-4013-4.
 162. Инструкция по медицинскому применению препарата Виндакель ЛП-004181. [Instructions for medical use of the drug Vyndaquel LP-004181. (In Russ.)].
 163. Waddington Cruz M., Benson M.D. A review of tafamidis for the treatment of transthyretin-related amyloidosis. *Neuro Ther* 2015;4:61–79. DOI: 10.1007/s40120-015-0031-3.
 164. Coelho T., Maia L.F., Martins da Silva A. et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79:785–92. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182661eb1.
 165. Coelho T., Maia L.F., da Silva A.M. et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2013;260:2802–14. DOI: 10.1007/s00415-013-7051-7.
 166. Merlini G., Planté-Bordeneuve V., Judge D.P. et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:1011–20. DOI: 10.1007/s12265-013-9512-x.
 167. Gundapaneni B.K., Sultan M.B., Keohane D.J., Schwartz J.H. Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2018;25:464–8. DOI: 10.1111/ene.13510.
 168. Waddington Cruz M., Amass L., Keohane D., Schwartz J., Li H., Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2016;23:178–83. DOI: 10.1080/13506129.2016.1207163.
 169. Coelho T., Inês M., Conceição I. et al. Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2018;91:e1999–e2009. DOI: 10.1212/wnl.0000000000006543.
 170. Супонева Н.А., Ризванова А.С., Белова Н.В. Современные представления о лечении пациентов с транстриетиновой семейной амиллоидной полиневропатией. *Нервные болезни* 2019;(2):18–24. [Suponeva N.A., Rizvanova A.S., Belova N.V. Current views on the treatment of patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Nervnye bolezni = Neuromuscular Disorders* 2019;(2):18–24. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2226-0757-2019-12100.

Вклад авторов

С.С. Никитин, С.Н. Бардаков, Н.А. Супонева: концепция статьи, обзор литературы по теме статьи, написание текста рукописи, проверка интеллектуального содержания статьи;

Т.А. Адян, И.В. Жиров, Д.А. Гришина, Р.В. Деев: обзор литературы по выбранному разделу, написание текста рукописи.

Authors' contributions

S.S. Nikitin, S.N. Bardakov, N.A. Suponeva: article's conception, reviewing of publications of the article's theme; writing the article, verification of critically important intellectual content;

T.A. Adyan, I.V. Zhirov, D.A. Grishina, R.V. Deev: review of the literature on the selected section, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

С.Н. Бардаков / S.N. Bardakov: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>

Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

И.В. Жиров / I.V. I.V. Zhirov: <https://orcid.org/0000-0002-4066-2661>

Т.А. Адян / T.A. Adyan: <https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>

Д.А. Гришина / D.A. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>

Р.В. Деев / R.V. Deev: <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

Конфликт интересов. Статья подготовлена С.С. Никитиным, С.Н. Бардаковым, Н.А. Супоневой, И.В. Жировым, Т.А. Адян, Д.А. Гришиной, Р.В. Деевым при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Conflict of interests. The article was prepared by S.S. Nikitin, S.N. Bardakov, N.A. Suponeva, I.V. Zhirov, T.A. Adyan, D.A. Grishina, R.V. Deev with financial support from Pfizer. The article expresses the position of the authors, which may differ from the position of Pfizer.