

DOI: 10.28996/2618-9801-2022-3-441-456

# ATTR-амилоидоз – системное заболевание с вовлечением почек

Л.И. Аниконова<sup>1</sup>, О.А. Воробьева<sup>2</sup>, Н.В. Бакулина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Российская Федерация

<sup>2</sup> Отделение нефропатологии и сложного морфологического диагноза ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», 192071 Санкт-Петербург, проспект Славы, д. 32, Российская Федерация

Для цитирования: Аниконова Л.И., Воробьева О.А., Бакулина Н.В. ATTR-амилоидоз – системное заболевание с вовлечением почек. Нефрология и диализ. 2022; 24(3):441-456. doi: 10.28996/2618-9801-2022-3-441-456

## ATTR-amyloidosis – a systemic disease involving the kidneys

L.I. Anikonova<sup>1</sup>, O.A. Vorobyeva<sup>2</sup>, N.V. Bakulina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya Str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

<sup>2</sup> Department of Renal Pathology and Difficult Morphological Diagnosis, National Centre of Clinical Morphological Diagnostics, 32 Slavy Ave, Saint-Petersburg, 192071, Russian Federation

For citation: Anikonova L.I., Vorobyeva O.A., Bakulina N.V. ATTR-amyloidosis – a systemic disease involving the kidneys. Nephrology and Dialysis. 2022; 24(3):441-456. doi: 10.28996/2618-9801-2022-3-441-456

**Ключевые слова:** ATTR-амилоидоз, ATTRv-амилоидоз, амилоидная нефропатия, диагностика, транстиретиновый амилоидоз, наследственный ATTR-амилоидоз

### Резюме

ATTR-амилоидоз (транстиретиновый амилоидоз) – прогрессирующее смертельное заболевание, характеризующееся накоплением транстиретинового амилоида преимущественно в периферической нервной системе (соматической и вегетативной) и сердце, а также в почках, желудочно-кишечном тракте, глазных яблоках, связках, что нарушает нормальную функцию органов и систем. Наследственная форма ATTR-амилоидоза, или ATTRv-амилоидоз, встречается во всем мире и отличается широкой генетической и фенотипической гетерогенностью, вследствие чего распознается поздно. Почки являются потенциальным органом-мишенью при ATTRv-амилоидозе. Клинически нефропатия проявляется альбуминурией, протеинурией, нефротическим синдромом или снижением функции почек. Нефролог может принять участие в диагностике амилоидной нефропатии/ATTRv-амилоидоза у пациента с симптомами поражения почек в эндемичном регионе или с семейным анамнезом ATTRv-амилоидоза, а также, что сложнее – в диагностике спорадического случая ATTRv-амилоидоза, когда симптомы нефропатии выявлены у пациента в неэндемичном регионе без известного семейного анамнеза амилоидоза. Диагностика амилоидоза, особенно спорадических случаев, требует от нефролога знания специфических симптомов, так называемых «красных флагов» ATTR-амилоидоза, позволяющих заподозрить амилоидоз, и методов подтверждения диагноза. Биопсия почки при наличии нефропатии является золотым стандартом в диагностике амилоидоза. Окрашивание образцов биопсии Конго-красным и последующая визуализация яблочно-зеленого свечения окрашенных масс в поляризованном свете имеют решающее значение для гистологического подтверждения диагноза амилоидоза. Иммуногистохимический анализ используется для типирования амилоида. Менее доступными методами типирования являются

Адрес для переписки: Людмила Ивановна Аниконова  
e-mail: anikonovaspb@mail.ru

Corresponding author: Dr. Lyudmila I. Anikonova  
e-mail: anikonovaspb@mail.ru

масс-спектрометрии пораженных участков ткани и иммуноэлектронная микроскопия с антителами к TTR. Выявление у пациента с нефропатией «красных флагов» амилоидоза дает возможность в ряде случаев диагностировать ATTRv-амилоидоз без биопсии, путем секвенирования гена *TTR* или сцинтиграфии миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом. После установления диагноза амилоидоза необходимо детальное обследование для оценки поражения потенциальных органов-мишеней, что означает ведение пациента с врачами разных специальностей. Ранняя диагностика и применение болезнь-модифицирующих методов лечения способны замедлить прогрессирование нейропатии и кардиомиопатии и предположительно – нефропатии.

### Abstract

ATTR amyloidosis (transthyretin amyloidosis) is a progressive, fatal disease characterized by the accumulation of transthyretin amyloid mainly in the peripheral nervous system (somatic and autonomic) and heart, as well as in the kidneys, gastrointestinal tract, eyeballs, and ligaments, which impairs the normal function of organs and systems. The hereditary form of ATTR amyloidosis, or ATTRv amyloidosis, is found all over the world and is characterized by broad genetic and phenotypic heterogeneity, resulting in late diagnosis. The kidneys are a potential target organ in ATTRv amyloidosis. Clinically, nephropathy is manifested by albuminuria, proteinuria, nephrotic syndrome, or decreased renal function. A nephrologist may be involved in the diagnosis of amyloid nephropathy/ATTRv amyloidosis in a patient with symptoms of renal damage in an endemic region or with a family history of ATTRv amyloidosis, or, more difficult, in the diagnosis of a sporadic case of ATTRv amyloidosis when symptoms of nephropathy were detected in a patient in a non-endemic region without a known family history of amyloidosis. The diagnosis of amyloidosis, especially in sporadic cases, requires the nephrologist to know the specific symptoms, the so-called "red flags" of ATTR amyloidosis that allow suspecting amyloidosis, and methods to confirm the diagnosis. Kidney biopsy in the presence of nephropathy is the gold standard in the diagnosis of amyloidosis. Congo-red staining of biopsy specimens with subsequent visualization of the apple-green birefringence of congophilic masses with polarized light is crucial for histological confirmation of the diagnosis. Immunohistochemistry is used for amyloid typing. The less available method for typing is mass spectrometry of affected tissue. Detection of "red flags" of amyloidosis in a patient with nephropathy makes it possible to diagnose ATTR amyloidosis in some cases without a biopsy, by *TTR* gene sequencing or myocardial scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -pyrophosphate. After amyloidosis is diagnosed, it is necessary to conduct a detailed examination for assessing the damage to potential target organs, which requires an interdisciplinary approach. Early diagnosis and disease-modifying therapies can slow the progression of neuropathy and cardiomyopathy, and presumably nephropathy.

**Key words:** ATTR amyloidosis, ATTRv amyloidosis, transthyretin amyloid nephropathy, diagnosis, transthyretin amyloidosis, hereditary ATTR amyloidosis

Термин «амилоидоз» охватывает различные варианты болезни, возникающие в результате нарушения пространственной структуры (misfolding, неправильное сворачивание, нарушение вторичной и третичной структуры белка) в нативных растворимых белках, осаждения неправильно свернутых белков во внеклеточном пространстве тканей, их агрегации с образованием нерастворимых амилоидных фибрилл, которые накапливаясь, вызывают прогрессирующую дисфункцию различных органов и систем.

Почки являются потенциальным органом-мишенью при многих типах амилоидоза и их поражение хорошо известно при таких распространенных типах амилоидоза как AL- и AA-амилоидоз, когда почки являются одним из наиболее уязвимых органов, и наблюдается практически у всех больных [1-3]. Другие типы амилоидоза с вовлечением почек, при которых предшественниками амилоидных фибрилл являются мутантные формы белков, например, транстиретин (TTR),  $\alpha$ -цепи фибриногена (AFib), аполипопротеин

AI (ApoAI), лизоцим (Lys), гельзолин (Gel) – встречаются значительно реже и менее изучены [3-7].

Транстиретиновый (ATTR) амилоидоз составляет заметную долю в общей структуре амилоидоза (7-9%), и является самым частым типом наследственного амилоидоза [5, 6, 8-10]. ATTR-амилоидоз (также известный как семейная амилоидная полинейропатия, семейная амилоидная кардиомиопатия, дикий/сенильный амилоидоз) – прогрессирующее смертельное заболевание, характеризующееся накоплением транстиретинового амилоида преимущественно в периферической нервной системе (соматической и вегетативной) или сердце, а также в почках, желудочно-кишечном тракте, глазных яблоках, связках, что приводит к потере их функции [6, 11-14].

Выделяют наследственный – ATTRv-амилоидоз (англ. "variant" – вариантный, мутантный белок-предшественник), вызванный мутацией в гене транстиретина (*TTR*), и приобретенный, или ATTRwt-амилоидоз (англ. "wild type" – белок-предшественник дикого типа, нормальный) [4].

Описания системного ATTR-амилоидоза с полинейропатией, поражением сердца широко представлены в литературе, но информация о поражении почек при ATTR-амилоидозе встречается редко [10-16].

### Эпидемиология

Наследственный ATTR-амилоидоз впервые выявлен и описан португальским неврологом Corino Andrade в 1952 г. в северной Португалии; позже эндемичные очаги зарегистрированы в Швеции, Японии, Бразилии, на Кипре, Майорке. Однако с помощью биопсии и секвенирования гена транстиретина диагностируется все большее число спорадических случаев заболевания в неэндемичных зонах. В настоящее время ATTRv-амилоидоз зафиксирован более чем в 29 странах (в странах Европы, в России, США, Китае, Индии) [6, 8, 9]. В эндемичных районах распространенность ATTRv-амилоидоза составляет от 1 до 10 на 10000 человек. Популяция ATTRv-амилоидоза в мире к 2018 году оценивалась в 10186 человек с диапазоном от 5526 до 38468 [17].

Исходя из имеющихся данных, общая распространенность ATTRv-амилоидоза предположительно составляет 5,2 случая на миллион человек, а ATTRwt – от 155 до 191 случая на миллион человек [18].

**Этиопатогенез.** Белок транстиретин (также известный как преальбумин) присутствует в сыворотке крови и спинномозговой жидкости, синтезируется в печени (~95%), сосудистом сплетении головного мозга и пигментном эпителии сетчатки глаз. В физиологических условиях около 1% TTR транспортирует небольшую долю тироксина (Т4) и ретинол-связывающий белок в комплексе с витамином А [15].

TTR является гомотетрамером и образован 4-мя идентичными субъединицами. Белок кодируется геном TTR на 18 хромосоме и содержит 4 экзона.

К настоящему времени описано более 130 мутаций TTR, большинство из которых являются амилоидогенными, инициируя развитие наследственного амилоидоза [6, 13]. В эндемичных регионах амилоидоз вызывается точечной мутацией в гене TTR, которая приводит к замене метионина на валин в по-

зиции 30 зрелого белка, и обозначается Val30Met, или p.Val50Met (p.V50M), в соответствии с обновленными рекомендациями Human Genome Variation Society (2016) (историческое название, по-прежнему, широко используется в литературе). Эта мутация также часто выявляется среди пациентов в небольших кластерах заболеваний и семьях, разбросанных по всему миру [5, 6, 19]. Существует корреляция между генотипом и фенотипом наследственного ATTR-амилоидоза, который может быть преимущественно нейропатическим, кардиомиопатическим или смешанным (рис. 1). Мутация TTR Val30Met связана с отложением амилоида преимущественно в эндоневрии (соединительные прослойки, окружающие нервные волокна), и классифицируется как семейная амилоидная полинейропатия. При других мутациях, например Val122Ile (p.V142I), выявляемой у ~3-4% афроамериканцев, преобладает кардиомиопатическая симптоматика. Кардиомиопатией также обычно манифестирует вариант Val30Met (p.V50M) ATTRv-амилоидоза при поздне дебюте [14]. Был создан реестр больных с наследственным амилоидозом, позволяющий оценивать значение мутации для фенотипических проявлений [20]. Симптомы могут меняться по мере накопления амилоида в органах, и со временем все фенотипы становятся смешанными [6].

Процесс образования TTR-амилоида начинается с потери стабильности тетрамерного белка TTR, вызванной мутацией или ввиду возрастных нарушений (факторы, вызывающие превращение нормального белка дикого типа в амилоидогенный, плохо изучены). В результате тетрамерный комплекс TTR диссоциирует на мономеры (рис. 2), которые в связи с конформационной нестабильностью подвергаются misfolding (неправильному сворачиванию). Далее происходит образование агрегатов, сначала в виде олигомеров, которые осаждаются в межклеточном пространстве в виде аморфного материала, а затем организация в зрелые фибриллы. Накопление амилоидных фибрилл в органах приводит к потере их функции. В дополнение к прямому повреждению, которое вызывают депозиты амилоидных фибрилл, недавние исследования показали, что олигомеры



Рис. 1. Корреляции между генотипом и фенотипом ATTRv-амилоидоза (адаптировано из Maurer et al., 2019).

Fig. 1. Genotype-phenotype correlations in ATTRv amyloidosis (adapted from Maurer et al., 2019).

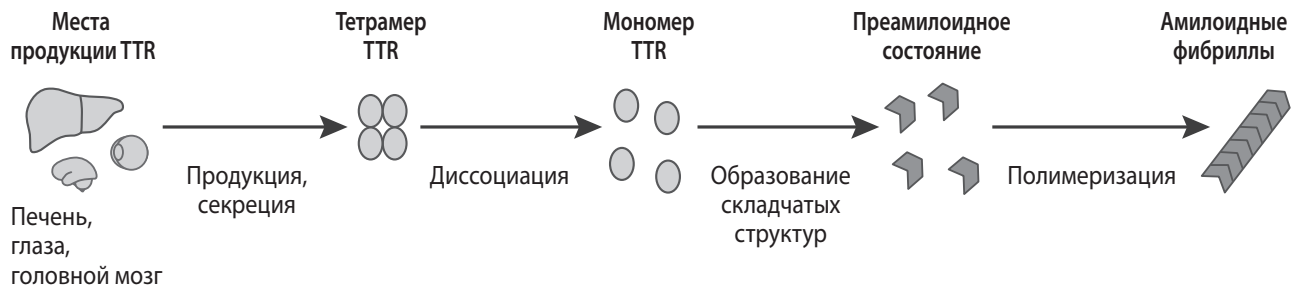


Рис. 2. Схема образование амилоида TTR (адаптировано из Ueda and Ando, 2014).

Fig. 2. Scheme of amyloid formation (adapted from Ueda and Ando, 2014).

TTR являются токсичными для тканей [6]. Из-за разной степени протеолитического расщепления TTR в процессе амилоидогенеза амилоидные фибриллы могут состоять их полноразмерного TTR или, большей частью, из карбоксильных терминальных фрагментов TTR, что отражается на фенотипе [6, 15].

Наследственный ATTR-амилоидоз – заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, однако *пенетрантность* мутаций в TTR сильно варьирует. 100% пенетрантность обычно описывается в семьях из эндемичных регионов, в которых пострадало несколько поколений. В неэндемичных регионах пенетрантность неполная, хотя до девятого десятилетия жизни постоянно увеличивается [6]. Исследования пенетрантности показали, что на ее изменчивость влияют генотип, генетический фон, страна или регион происхождения и пол родителя, от которого была унаследована мутация. Например,

в Португалии средний возраст начала заболевания – 33 года, и 80% носителей мутации Val30Met проявляют заболевание к 50 годам, тогда как в Швеции при той же мутации это число равно всего 11%, а средний возраст начала заболевания – 56 лет [6, 12, 15].

### Клиническая картина ATTR-амилоидоза и ATTR-ассоциированный амилоидоз почек

Наследственный ATTR-амилоидоз проявляется в виде сенсомоторной нейропатии с вегетативными расстройствами или кардиомиопатии, часто с вовлечением других органов, тогда как ATTRwt-амилоидоз в основном поражает сердце, особенно у мужчин старше 60 лет [11, 13, 14]. В то же время, клиническая картина ATTRv-амилоидоза демонстрирует большую гетерогенность, а вовлечение органов является переменным (рис. 1, 3).

#### ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ СЕНСОМОТОРНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

- Слабость, онемение, боли – вначале в стопах и кистях, позже – распространяющиеся проксимально
- Присоединение моторной дисфункции
- Нарушение походки, затруднения при ходьбе
- Неустойчивость при стоянии

#### АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

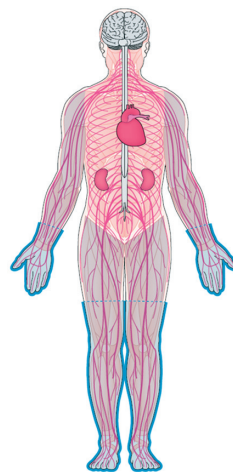
- Ортостатическая гипотензия
- Дисфункция мочевого пузыря
- Эректильная дисфункция
- Нарушение потоотделения
- Тошнота, рвота

#### 2-СТОРОННИЙ ТУННЕЛЬНЫЙ ЗАПЯСТНЫЙ СИНДРОМ

- Боли, парестезии, слабость в кистях, предплечьях

#### СПИНАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ

- Боль, парестезии, нарушение чувствительности и парезы в ногах



#### КАРДИВАСКУЛЯРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Аритмия, сердцебиения
- Головокружение, синкопальные и пресинкопальные состояния
- Застойная СН (одышка, общая слабость, периферические отеки)
- Гипертрофическая кардиомиопатия

#### ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Тошнота, рвота
- Раннее насыщение
- Диарея, тяжелые запоры
- Чередование диарея/запоры
- Непреднамеренная потеря веса

#### НЕФРОПАТИЯ

- Альбуминурия
- Протеинурия/нефротический синдром
- Снижение функции почек

#### ГЛАЗА

- Помутнение стекловидного тела
- Глаукома
- Аномалии зрачка

Рис. 3. Возможные системные проявления ATTRv-амилоидоза (адаптировано из Getz et al., 2020).

Fig. 3. Potential systemic manifestations of ATTRv amyloidosis (adapted from Getz et al., 2020).

Val30Met-ATTR-амилоидоз классифицируется по возрасту начала заболевания (ранний дебют – до 50 лет и поздний дебют  $\geq 50$  лет) [11-13]. Раннее начало описывают как классический португальский тип.

Первые симптомы при классическом течении проявляются как *сенсорная полинейропатия тонких волокон по восходящему типу с вегетативной дисфункцией*. Повреждение первоначально захватывает тонкие дистальные миелинизированные и немиелинизированные нервные волокна (связанны с ощущением боли и температуры) дистальных отделов нижних конечностей, что выражается нарушением поверхностной чувствительности в стопах, парестезиями и спонтанными (часто изнуряющими) болями в ногах [11, 12]. В течение месяцев симптомы распространяются в проксимальном направлении в ногах и на верхние конечности. По мере прогрессирования вовлекаются толстые сенсорные и двигательные нервные волокна, что нарушает восприятие вибрации и проприоцепцию, приводит к моторному дефициту – также по восходящему типу. Появляются нарушения походки, трудности при ходьбе, дисбаланс, слабость в ногах, позднее – в руках [11, 12, 15].

При позднем дебюте характерный тип нервного поражения – *аксональная сенсорно-моторная полинейропатия по восходящему типу*. Происходит раннее разрушение аксонов. Симптомы начинаются в дистальных отделах нижних конечностей, распространяются вверх; затем вовлекаются верхние конечности. Клиническое отличие (в сравнении с ранним дебютом) заключается в том, что отмечается одновременное нарушение поверхностной и глубокой чувствительности, раньше возникают трудности при ходьбе, слабость в конечностях [6, 12].

Распознавание наследственного ATTR-амилоидоза как причины полинейропатии может быть сложной задачей. Неврологические симптомы и характер прогрессирования неврологических проявлений варьируют в зависимости от типа мутации, географического региона. Возможные клинические фенотипы в эндемических странах, помимо описанных выше, включают мультифокальную нейропатию с началом в верхних конечностях, атаксическую или моторную нейропатию [11]. После исключения диабетической, токсической (в частности, алкогольной) и лекарственной нейропатии отличить ATTRv-амилоидоз от некоторых других распространенных заболеваний помогают нейропатическая боль (часто описываемую как «молниеносная боль»), вегетативная дисфункция, потеря чувствительности тонких волокон выше запястья, слабость в верхних конечностях [13].

При раннем дебюте *вегетативные симптомы* являются первыми жалобами у 48-65% больных. Непреднамеренную потерю веса отмечают 5-15% заболевших пациентов [21]. Поражение нервов вегетативной системы ЖКТ, сердца, сосудов, сфинктера мочевого

пузыря, полового нерва, потовых желез проявляется как тошнота и рвота (гастропарез), диарея, запоры, чередующиеся запоры/диарея (сопровождается обезвоживанием и истощением), ортостатическая гипотония (ограничивает способность стоять и ходить из-за обмороков), недержание/задержка мочеиспускания и импотенция, ан-/гипогидроз, трофические нарушения (типичны подошвенные язвы, чему также способствует потеря чувствительности) и мышечные гипотрофии. Кахексия и инфекции у больных с ранним дебютом являются основной причиной смерти, наступающей через 10-12 лет от первых симптомов [11-13].

При позднем дебюте вегетативные симптомы отмечаются реже (первые жалобы у 9-16% больных); относительно легкие по течению. Однако на более поздних стадиях заболевания вегетативная нейропатия присутствует у 47-78% пациентов. Раннее начало диарей в течение заболевания связано с более короткой выживаемостью.

*Кардиомиопатия* является другим проявлением ATTR-амилоидоза, определяющим прогноз. Массивные отложения амилоида в сердце (описываются как гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия), проявляющиеся хронической сердечной недостаточностью (ХСН), нарушениями ритма и проводимости, при позднем дебюте отмечаются чаще и раньше, чем при классическом течении и по мере нарастания приводят этих больных к смерти; медиана выживаемости равна 7,3 годам. ХСН, внезапная сердечная смерть также являются основной причиной смерти пациентов из эндемических регионов. При преобладании сердечной симптоматики продолжительность жизни сокращается до 2-5 лет [6, 13]. Другими причинами смерти при позднем дебюте являются кахексия, вторичные инфекции.

*Туннельный запястный синдром* связан с отложением амилоида в поперечной карпальной связке; встречается у 10-33% больных, обычно в ассоциации с кардиомиопатией, и рассматривается как раннее и потенциально предупреждающее проявление амилоидоза (особенно двусторонний, без улучшения после хирургического лечения). Реже встречается при раннем дебюте [6, 10, 13]. *Глазные расстройства* включают сухой кератоконъюнктивит (~70%), отложение амилоида на радужке (38%) или на передней капсуле хрусталика (33%), аномалии зрачка (~28%), глаукому (20%), помутнение стекловидного тела (17%), аномальные сосуды конъюнктивы (14%) и амилоидную ангиопатию сетчатки (4%) [11-14, 22]. Выделяют окулярный фенотип ATTRv-амилоидоза при преобладании глазных симптомов [4, 22].

В спорадических случаях заболевание может проявиться нейропатическим, кардиомиопатическим или смешанным фенотипом. Например, картиной идиопатической быстро прогрессирующей сенсомоторной аксональной нейропатии или атипичной хронической воспалительной демиелинизирующей

полинейропатией с любым из вышеперечисленных симптомов или двусторонним туннельным запястным синдромом, нарушениями походки, мышечной слабостью, гипертрофией миокарда или дисфункцией любого из потенциальных органов-мишеней [6, 23].

**Поражение почек при АТТГР-амилоидозе.** Идентифицирующими признаками АТТГР-амилоидоза признаны полинейропатия и кардиомиопатия, однако почки также являются потенциальной мишенью при этой патологии [6, 13, 21]. АТТГР-амилоидная нефропатия, описываемая в эндемичных и неэндемичных зонах Европы, реже – Японии и Китая, ассоциирована с АТТГРv-амилоидозом и, как считается, редко проявляется при АТТГРwt-амилоидозе (хотя, вероятно, не так редко в американской популяции) [13, 23, 24].

Оценка состояния почек у пациентов с АТТГР-амилоидозом основывается на определении альбуминурии/протеинурии, сывороточного креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) [6, 23, 25, 26].

Как известно, сывороточный креатинин повсеместно используется для оценки рСКФ из-за его широкой доступности и простоты. Этот метод оценки почечной функции имеет некоторые ограничения, в частности его ценность значительно меньше у пациентов с АТТГР-амилоидозом. Снижение мышечной массы из-за потери веса и недостаточного питания является частым и серьезным осложнением у этих больных, обуславливая низкий уровень креатинина. Цистатин С может быть более точным, чем креатинин для больных с АТТГР-амилоидозом и представляет собой небольшой пептид, вырабатываемый всеми ядерными клетками в организме; он обладает многими свойствами идеального маркера функции почек [23, 26, 27]. Цистатин С свободно фильтруется клубочками, не выделяется канальцами и практически не зависит от мышечной массы. Однако он дороже и не является повсеместно доступным, что делает его менее практичным для мониторинга [26, 27].

Регулярная оценка альбуминурии, определяемой, как соотношение альбумина к креатинину в моче, предпочтительно в утреннем образце мочи, рекомендована у бессимптомных носителей мутантных генов и пациентов в качестве неинвазивного метода раннего выявления почечного АТТГР-амилоидоза [25].

Большая часть литературы по амилоидной нефропатии при АТТГРv-амилоидозе представлена небольшими сериями больных. Первое исследование по вовлечению почек при Val30Met-АТТГР-амилоидозе ( $n=26$ ) было проведено в Швеции R. Andersson в 1976 г. [цит. по 28]. Повышение креатинина сыворотки было отмечено у 19,2%, и уремия явилась одной из причин смерти у 15,4% больных с полинейропатией, включенных в иссле-

дование. Другое шведское исследование, выполненное L. Steen в 1982 г. ( $n=26$ ) показало, что почечная недостаточность и протеинурия присутствовали у большинства пациентов с наследственным АТТГР-амилоидозом; тяжесть нефропатии не коррелировала с возрастом, длительностью заболевания или стадией полинейропатии [цит. по 28].

Исследование S. Ikeda с соавт. в 1987 г., включило 65 японских пациентов с АТТГРv-амилоидозом и полинейропатией, из которых у 6,5% на ранней стадии заболевания наблюдалась нефропатия с тяжелой протеинурией [29].

Проспективное наблюдательное исследование частоты и особенностей течения транстретиновой нефропатии – было проведено L. Lobato с соавт. в 2003 г. в португальской популяции [25]. Наблюдение длилось около 10 лет и включило 22 бессимптомных носителя мутантного гена *TTR* Val30Met и 32 пациента с Val30Met-АТТГР-амилоидозом с полинейропатией. Исследование показало, что изначально альбуминурия (30-300 мг/сут) присутствовала у 34,4% носителей мутантного гена и явилась предиктором риска развития нейропатии в течение следующих 3 лет (ОР=4,8). У 40% отмечено прогрессирующее течение нефропатии с последовательной сменой стадий: альбуминурия, протеинурия/нефротический синдром, ХПН; реже ХПН развивалась, минуя стадию явной протеинурии. В целом ХПН была диагностирована у 15,6% больных через 2-5 лет от начала неврологических симптомов, у 6,2% больных потребовалась заместительная почечная терапия (ЗПТ) [25].

Последовательный анализ, включивший 403 португальских пациента, также показал, что у трети пациентов присутствовала нефропатия в виде протеинурии, которая у 10% прогрессировала до ХБП С5 [30].

Анализ генотипов у пациентов с АТТГРv-амилоидозом выявил 17 мутаций *TTR*, ассоциированных с амилоидной нефропатией, из которых наиболее часто диагностировалась Val30Met. Нефропатия отмечалась на фоне нейропатического фенотипа при 3-х мутациях: Val30Met, Phe33Ile, Ile73Val; на фоне кардиомиопатического фенотипа при мутациях: Gly53Glu, Glu92Lys, Asn124Ser. При мутациях Phe33Cys и Tyr78Phe нефропатия сочеталась с туннельным карпальным синдромом, при мутации p.Leu75Pro оказалась единственным проявлением амилоидоза; в остальных случаях фенотип был смешанный. Сочетание с поражением глаз встретилось при 3-х из 17 описанных мутаций с нефропатией [28].

Отмеченные авторами особенности, характерные для Val30Met-АТТГР-амилоидоза с нефропатией, представлены в таблице 1.

В исследовании, включившем 46 пациентов из одного центра в Италии, изучалась распространенность поражения почек и скорость прогрессирования в когорте больных АТТГР-амилоидозом

Таблица 1 | Table 1

**Особенности ATTRv-амилоидоза с нефропатией при мутации Val30Met [28, 31]**

Characteristics of ATTR amyloidosis with nephropathy in patients with Val30Met mutation [28, 31]

Эпидемиология и наследственность	Выявленные особенности
Происхождение	Неэндемичные районы
Семейный анамнез	Часто отсутствует
Пол	Преобладание женского пола
Возраст манифестации полинейропатии	>40 лет повышает риск развития нефропатии в 3,5 раза
Антиципация (более тяжелые и ранние проявления болезни в последующем поколении)	Часто присутствует
Семейная агрегация нефропатии	Присутствует, особенно при терминальной стадии ХБП у братьев и сестер пробанда

с разными мутациями *TTR* из неэндемичных районов Италии [32]. Поражение почек определяли как снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (по формуле СКД-ЕП) и/или как патологическую потерю белка с мочой, определяемую в виде протеинурии (экскреция общего белка с мочой >150 мг/24 ч) или альбуминурии (>30 мг/24 час или >30 мг/г креатинина в произвольной порции мочи). Время наблюдения в среднем составило 56 месяцев.

Средний возраст больных в дебюте заболевания равнялся 66,3±7,9 лет, мужчин было 61,8%. У 96% пациентов диагностирована полинейропатия, у 33% – поражение сердца (класс >1 по NYHA). Генетический анализ показал 7 мутаций *TTR*, из которых наиболее частыми были вариант Val30Met (39%) и Phe64Leu (41%).

Из обследованных пациентов снижение рСКФ было выявлено у 15% (у 4% – ХБП С5), патологическая потеря белка – у 63%. У пациентов со снижением рСКФ отмечены 4 разных мутаций, чаще Val30Met; протеинурия присутствовала при 5 разных мутациях, пропорционально частоте мутаций, которые были диагностированы в данной когорте. У одного пациента с Val30Met-ATTR-амилоидозом нефротический синдром был первым признаком болезни. Из рассмотренных факторов (пол, генотип, ХСН, периферическая нейропатия, функция тонких волокон, толщина миокарда) ни один не явился предиктором снижения функции почек или ускоренного падения рСКФ. Авторами сделан вывод, что поражение почек часто встречается у пациентов с ATTRv-амилоидозом при разных генетических вариантах мутантного *TTR* и что протеинурия представляется характерным проявлением ATTRv-амилоидоза [32].

В случаях развития у больных ATTRv-амилоидозом терминальной почечной недостаточности (ХБП С5) методом выбора ЗПТ является хронический гемодиализ (ХГД). Желудочно-кишечные

расстройства, недостаточное питание и физическая инвалидность делают перитонеальный диализ малопримлемым методом ЗПТ для этих пациентов. Трансплантация почек считается оправданной лишь в сочетании с трансплантацией печени [26].

Выживаемость больных ATTR-амилоидной нефропатией с мутацией Val30Met на ХГД изучалась в двух португальских исследованиях.

Первое исследование проводилось в период до применения болезнь-модифицирующих препаратов, длилось 11 лет и включило 62 пациента (мужчин – 38,7%, женщин – 61,3%), которые начали диализ в среднем возрасте 52 лет [31]. Продолжительность предшествующей нейропатии составила 10,2±3,8 года. Наиболее частым проявлением нефропатии на додиализном этапе был нефротический синдром, а перегрузка жидкостью была основным показанием для начала ГД. Средняя выживаемость после начала ГД составила 21 месяц, 1-годичная выживаемость равнялась 54,5%, 2-годичная – 38,4%. Основной причиной смерти была инфекция, источником которой чаще всего являлись пролежневые язвы, катетерный сепсис и пневмония; некорректируемая гипотензия и кахексия были дополнительными причинами смерти. Интрадиализная гипотензия присутствовала более чем у половины всех пациентов, часто в сочетании с тромбозом нативной артериовенозной фистулы.

У пациентов, которые умерли после первого года диализа, отсутствие кардиостимулятора двукратно повышало риск смерти. Раннее создание сосудистого доступа для ГД, наблюдение за ранами кожи и вмешательство на нейрогенном мочевом пузыре способствовали улучшению прогноза у больных, получавших ХГД [31].

Ретроспективное исследование 5-летней давности – также из северного эндемичного района Португалии, включило 18 пациентов с ATTR-амилоидной нефропатией на ЗПТ (16,7% мужчин, 83,3% женщин) [33]. Из них 17 человек получали ГД и 1 – перитонеальный диализ. Медианный возраст манифестации нейропатии составил 50,3 года. Протеинурия предшествовала возникновению нейропатии у 72,2% пациентов, с опережением на 4,9 (интерквартильный размах 3,0÷8,0) года. У 61,5% пациентов имел место нефротический синдром; рСКФ по MDRD на момент обращения равнялась 55,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, прогрессирование до потребности в ЗПТ произошло в среднем за 3,7 года. У 55,6% пациентов отмечалась преддиализная артериальная гипертензия, у всех – кардиомиопатия с высоким преддиализным уровнем мозгового натрийуретического пропептида (медиана 3663 пг/мл). У 55,6% пациентов в семейном анамнезе присутствовала ATTR-нефропатия и у 38% имелся семейный анамнез ХБП С5 другой этиологии.

Медиана возраста пациентов при начале ЗПТ была равна 60,8 лет; 66,7% пациентов начали ГД

на артериовенозной фистуле. Медиана продолжительности ЗПТ составила 1,4 года, с 1-годичной выживаемостью 83,3% и 2-годичной – 78,8%. Авторы особо отметили преобладание женщин среди больных, получающих ЗПТ, и возможность артериальной гипертензии у пациентов с АТТГР-нефропатией [33].

*Морфологические изменения в почках при АТТГР-амилоидозе.* Морфологические исследования ткани почек, полученной при нефробиопсии, показывают присутствие амилоида в клубочках, интерстиции коркового и мозгового слоев, в стенках сосудов [28].

Решающим для проявления АТТГР-амилоидной нефропатии считается локализация амилоидных отложений. Присутствие амилоида в мозговом слое описывали почти всегда, в том числе и при нормоальбуминурии. Уже на ранних стадиях заболевания отмечается накопление амилоида вдоль базальных мембран дистальных канальцев, петли Генле, в интерстиции мозгового слоя. Однако выраженная протеинурия и прогрессирующее снижение СКФ, вплоть до 5 стадии ХБП, были связаны с массивными отложениями амилоида в клубочках и стенках сосудов малого и среднего калибров [28, 34]. Количество и локализация конгофильных отложений не совпадали с потерей миелинизированных нервных волокон в суральном нерве, т.е. развитие и тяжесть нефропатии не коррелировали со степенью тяжести нейропатии [34].

На рисунке 4 представлены результаты собственного морфологического исследования почек у пациента с АТТГРv-амилоидной нефропатией.

Посмертный анализ, выполненный в Швеции у 33 умерших пациентов с АТТГРwt-амилоидозом (81,8% – мужчины) выявил минимальные отложения конгофильного материала в корковом слое почек, притом, что при жизни признаки нефропатии отсутствовали [35].

Таким образом, почки являются легко поражаемым органом и нередкой мишенью при АТТГРv-амилоидозе, что должно привлекать большее внимание нефрологов. Почечный фенотип АТТГРv-амилоидоза не выделяется в современной классификации амилоидоза, хотя амилоидоз почек был отмечен Corino Andrade при первоначальном описании болезни (1952) и последующих исследованиях. Эпидемиологические исследования, проведенные в Португалии и Швеции, показывают, что проявления амилоидной нефропатии присутствуют примерно у трети пациентов АТТГРv-амилоидозом [26, 28].

Амилоидная нефропатия может развиваться у пациента с диагностированным АТТГРv-амилоидозом или предшествовать другим проявлениям амилоидоза [25, 28, 32, 33, 36, 37]. При естественном течении болезни чаще отмечают умеренную степень вовлечения почек с развитием альбуминурии/протеинурии, нефротического синдрома и ХБП 1-3 стадии, но у части больных развивается ХБП С5 с по-

требностью в ЗПТ [25, 26, 31, 33]. Поражение почек наблюдается у больных с различными мутациями ТТГР, в разных географических регионах распространения заболевания [5, 7, 21, 23, 26, 32, 36, 37]. Нефропатия не коррелирует с возрастом, продолжительностью заболевания или тяжестью нейропатии [26, 28]. Следовательно, скудость периферических сенсорных симптомов и отсутствие нейропатии в семейном анамнезе не должны исключать АТТГР-амилоидоз при дифференциальной диагностике выявленной нефропатии даже у пожилых пациентов.

Семейный анамнез нефропатии и принадлежность к женскому полу представляют двойной риск развития почечных проявлений [28, 31]. Семейное накопление заболеваний почек предполагает влияние дополнительных генетических факторов, либо отдельно, либо в сочетании с некоторыми факторами окружающей среды. Пациенты с протеинурией нефротического диапазона имеют более высокий риск развития ХБП С5 [28, 31, 33].

Прогрессирование наследственного амилоидоза приводит к высокой инвалидизации, а хроническая почечная недостаточность является одной из причин смерти у пациентов с АТТГРv-амилоидозом [31, 33].

Результаты морфологических исследований показывают, что у всех пациентов имеются отложения амилоида в почках, несмотря на отсутствие альбуминурии [28, 34]. Однако дисфункция почек и степень протеинурии коррелируют с массивным отложением амилоида в клубочках, артериолах и средних сосудах, но не с накоплением амилоида вдоль тубулярных мембран и в интерстиции мозгового слоя [28].

#### *Диагностика АТТГР-амилоидоза и АТТГР-амилоидоза почек, в частности*

АТТГР-амилоидоз активно изучается. Установление диагноза на ранней стадии крайне важно, поскольку появляются доступные методы лечения, способные замедлить прогрессирование болезни [15].

Согласно существующим рекомендациям, в диагностическом процессе, ведущем к окончательному диагнозу АТТГР-амилоидоза, следует выделять два этапа: 1) клиническое подозрение и 2) подтверждение диагноза.

*Клиническое подозрение.* Были выделены кластеры симптомов, выявляемые при опросе, осмотре или рутинном обследовании, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью, и которые должны быть ключами к диагностике, «красными флагами» (“red flags”), побуждающими врача рассмотреть вероятность у пациента транстиретинового амилоидоза [6, 10, 11, 13, 14, 16, 21].

Нефролог может принять участие в диагностике и лечении транстиретиновой нефропатии в основном в трех клинических ситуациях: 1) проявления нефропатии, соответствующей ХБП 1-5 стадии, у пациента с известным диагнозом



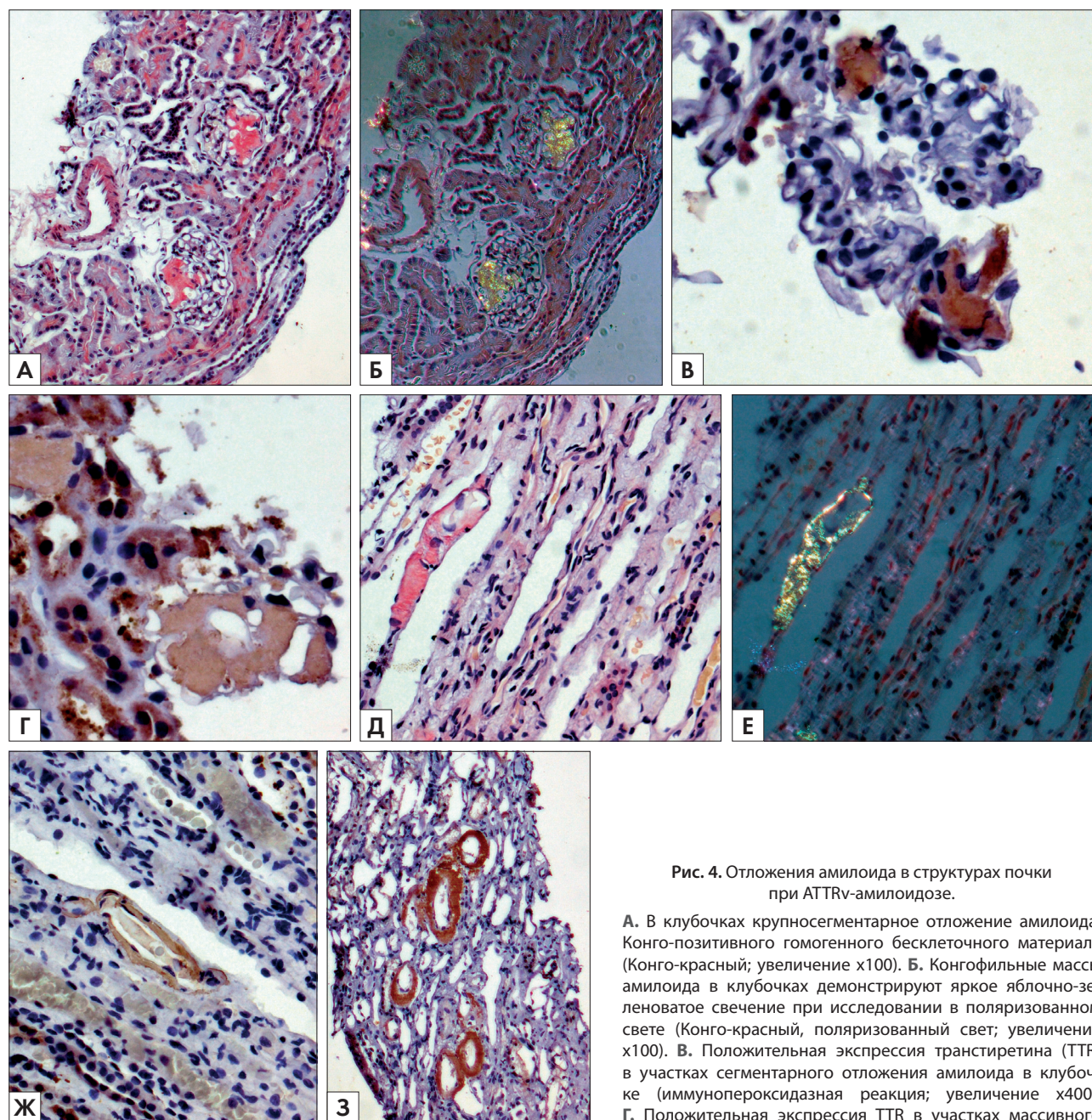


Рис. 4. Отложения амилоида в структурах почки при ATTRv-амилоидозе.

А. В клубочках крупносегментарное отложение амилоида, Конго-позитивного гомогенного бесклеточного материала (Конго-красный; увеличение x100). Б. Конгофильные массы амилоида в клубочках демонстрируют яркое яблочно-зеленоватое свечение при исследовании в поляризованном свете (Конго-красный, поляризованный свет; увеличение x100). В. Положительная экспрессия транстиретина (TTR) в участках сегментарного отложения амилоида в клубочке (иммунопероксидазная реакция; увеличение x400). Г. Положительная экспрессия TTR в участках массивного отложения амилоида в клубочке (иммунопероксидазная реакция; увеличение x400). Д. Вдоль тубулярной базальной мембраны очаговое отложение амилоида – Конго-позитивного гомогенного бесклеточного материала (Конго-красный; увеличение x200). Е. Конгофильные массы амилоида, депонированные вдоль тубулярной базальной мембраны, демонстрируют яркое яблочно-зеленоватое свечение при исследовании в поляризованном свете (Конго-красный, поляризованный свет; увеличение x200). Ж. Положительная экспрессия TTR в участках незначительного очагового отложения амилоида вдоль тубулярной базальной мембраны (иммунопероксидазная реакция; увеличение x200). З. Положительная экспрессия TTR в участках массивного отложения амилоида вдоль тубулярных базальных мембран (иммунопероксидазная реакция; увеличение x100) (Из личного архива врача-нефролога Никитиной Е.Н. и Воробьевой О.А.).

Fig. 4. Amyloid deposits in kidney structures in ATTRv amyloidosis.

A. Large-segmented deposition of amyloid – Congo-positive homogeneous non-cellular material in the glomeruli (Congo-red; original magnification, x100). Б. Congophilic masses of amyloid in the glomeruli show a bright apple-greenish glow when examined in polarized light (Congo-red, polarized light; original magnification, x100). В. Positive expression of transthyretin (TTR) in areas of segmental deposition of amyloid in the glomerulus (immunoperoxidase reaction; original magnification, x400). Г. Positive expression of TTR in areas of massive amyloid deposition in the glomerulus (immunoperoxidase reaction; original magnification, x400). Д. Along the tubular basement membrane, focal deposition of amyloid – Congo-positive homogeneous non-cellular material (Congo-red; original magnification, x200). Е. Congophilic masses of amyloid deposited along the tubular basement membrane exhibit a bright apple-greenish glow when examined in polarized light (Congo-red, polarized light; original magnification, x200). Ж. Positive expression of TTR in areas of mild focal amyloid deposition along the tubular basement membrane (immunoperoxidase reaction; original magnification, x200). З. Positive expression of TTR in areas of massive amyloid deposition along the tubular basement membranes (immunoperoxidase reaction; original magnification, x100) (From the personal archive of the nephrologist Nikitina E.N. and Vorobyeva O.A.).

АТТ<sup>h</sup>RV-амилоидоза; 2) проявления нефропатии у пациента в эндемичном регионе или с семейным анамнезом АТТ<sup>h</sup>RV-амилоидоза; 3) спорадический случай АТТ<sup>h</sup>RV-амилоидоза, когда симптомы нефропатии (протеинурия/ нефротический синдром или снижение функции почек) выявлены у пациента в неэндемичном регионе без известного семейного анамнеза АТТ<sup>h</sup>RV-амилоидоза. Первые две ситуации обычно не вызывают проблем (см. далее). Наиболее сложной для диагностики ситуацией является диагноз АТТ<sup>h</sup>RV-амилоидоза у пациента с нефропатией неясного генеза, проживающего вне эндемичной зоны и без семейного анамнеза амилоидоза. Подобные клинические случаи не раз описаны в литературе [7, 32, 36, 37].

На рисунке 5 представлены кластеры симптомов, которые являются специфическими маркерами – «красными флагами», и при одновременном выявлении с нефропатией неясного генеза должны вызвать у врача подозрение на амилоидоз.

В спорадических случаях заболевания рассмотреть вероятность АТТ<sup>h</sup>RV-амилоидоза следует, когда у пациента нефропатия неясного генеза сочетается с прогрессирующей симметричной сенсомоторной полинейропатией или любой другой прогрессирующей нейропатией («красный флаг»). Особое подозрение вызывают те пациенты, у которых также выявляются ранние признаки поражения вегетативной нервной системы в виде эректильной дисфункции, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (например, раннее насыщение, тошнота, рвота, хроническая диарея, тяжелые запоры или чередование диарея/запоры), сердечная патология, туннельный запястный синдром, нарушения походки [21].

Другим «красным флагом», заставляющим подумать об амилоидозе, может быть выявление у пациента с патологией почек неясной гипертрофии миокарда (например, без длительной предшествующей гипертонии или аортального стеноза), ХСН с сохраненной фракцией выброса. Наиболее распро-

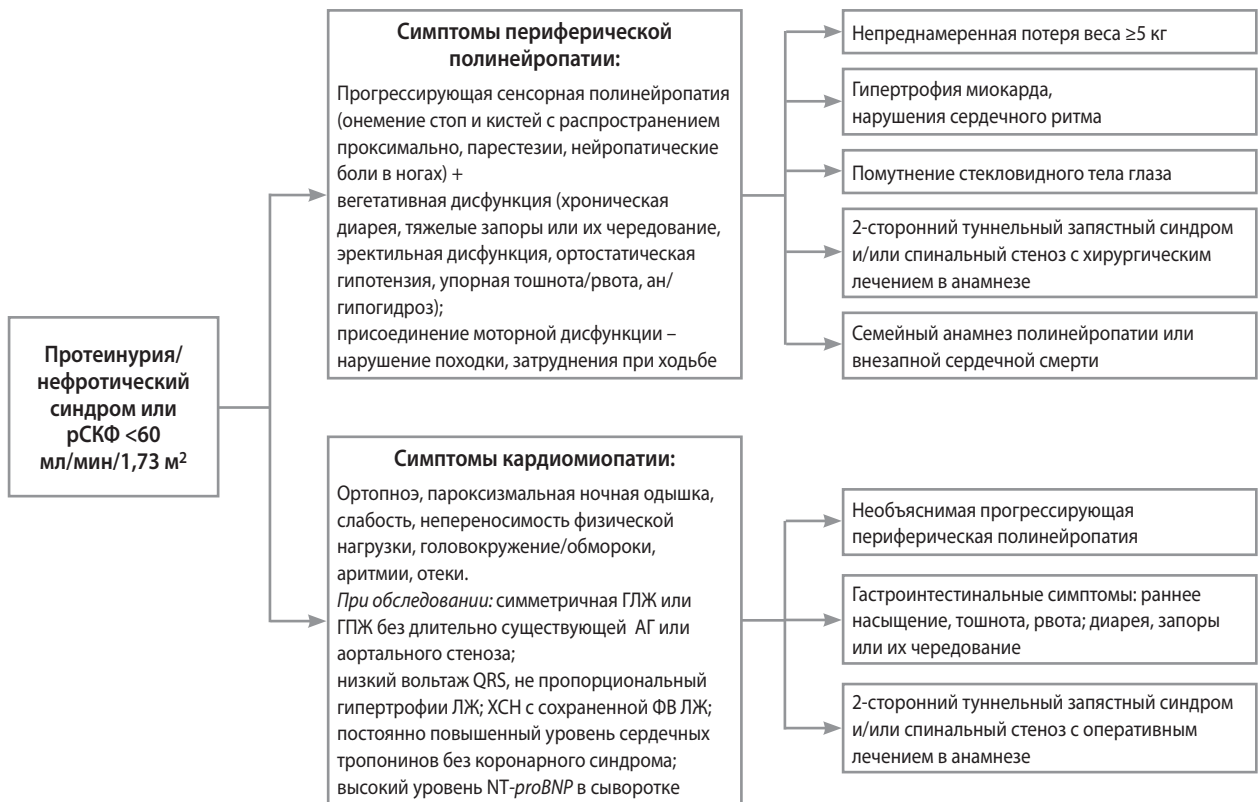


Рис. 5. Диагностический алгоритм, основанный на начальных симптомах "красных флагов", который может облегчить нефрологам идентификацию пациента с клинически подозрительными симптомами и быстрее установить правильный диагноз (при условии исключения СД, злоупотребления алкоголем, лекарственной полиневропатии) (адаптировано из Adams et al., 2021).

Аббревиатуры: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ГПЖ – гипертрофия правого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид.

Fig. 5. A diagnostic algorithm based on the initial "red flags" symptoms and manifestations of cardiomyopathy or polyneuropathy that can make it easier for nephrologists to identify a patient with clinically suspicious symptoms and establish the correct diagnosis faster (subject to the exclusion of diabetes, alcohol abuse, drug neuropathy; adapted from Adams et al., 2021).

Abbreviations: ГЛЖ – left ventricular hypertrophy; ГПЖ – right ventricular hypertrophy; ХСН – chronic heart failure; ФВ – ejection fraction; NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide.

страненными симптомами ATTR-ассоциированной кардиомиопатии являются ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, усталость, непереносимость физических нагрузок, головокружение или обмороки, учащенное сердцебиение, фибрилляция предсердий, тромбоэмболия и отеки [10, 13, 14]. Усиливают подозрение данные рутинных инструментальных (ЭКГ, Эхо-КГ, МРТ) и лабораторных исследований. Например, низкий вольтаж комплексов QRS на ЭКГ, не пропорциональный существующей гипертрофии, псевдоинфарктный вид ЭКГ без нарушений локальной сократимости по данным Эхо-КГ. Ранними признаками сократительной дисфункции миокарда является нарушение продольной систолической деформации левого желудочка (снижение деформации базальных и средних сегментов левого желудочка с сохранением деформации вершины), предшествующие снижению фракции выброса левого желудочка. Подозрение на накопление амилоида в миокарде должно вызвать диффузное субэндокардиальное/трансмуральное позднее накопление гадолиния, увеличение фракции экстрацеллюлярного объема (МРТ). При лабораторном исследовании выявляют стойко повышенный уровень кардиальных тропонинов (Т или I) без коронарного синдрома, необоснованно высокий уровень в плазме NT-proBNP [10, 14, 16].

Анамнестическое указание у пациента с признаками сердечной дисфункции на хирургическое лечение двустороннего запястного туннельного синдрома и/или поясничной стеноз, необъяснимая периферическая нейропатия или желудочно-кишечные симптомы являются «красными флагами» и должны еще больше увеличить подозрение в отношении амилоидоза [6, 14, 21].

Вместе с признаками мультисимптомного поражения помочь идентифицировать заболевание может семейный анамнез. Следовательно, важно получить полный клинический анамнез с подробным описанием симптомов и полным семейным анамнезом.

*Скрининг на наличие моноклональной гаммапатии.* В диагностике ATTR-амилоидоза существенное значение имеет исключение AL-амилоидоза, более частого типа системного амилоида, протекающего со схожей клинической картиной мультисистемного поражения. Для выявления/исключения AL-амилоидоза на раннем этапе диагностики проводится скрининг на моноклональную гаммапатию. С этой целью выполняется электрофорез белков сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией и фрילайт-тест на наличие свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов в крови. Сочетанное применение иммуноэлектрофореза и фрילайт-теста имеет почти 100% чувствительность для диагностики моноклональной гаммапатии. Отрицательные результаты исследования и, в частности, нормальное соотношение каппа и лямбда СЛЦ в диапазоне 0,26-1,65 –

делают диагноз моноклональной гаммапатии и AL-амилоидоза маловероятным. Соотношение в пределах 0,37-3,1 считается нормальным значением у пациентов с ХБП С4-5 [1, 10, 14].

Однако наличие моноклональной гаммапатии не всегда свидетельствует об AL-амилоидозе, т.к. моноклональная гаммапатия неопределенного значения, которая нередко наблюдается у пожилых людей в общей популяции, аналогично может присутствовать и у пациентов с ATTR-амилоидозом (до 40%) и в подобных случаях требует проведения дальнейшего дифференциального диагноза [7, 10, 13].

### *Подтверждение диагноза ATTR-амилоидоза и ATTR-амилоидоза почек, в частности*

Диагностика ATTR-амилоидоза осуществляется двумя путями: 1) поиск мутантного варианта гена TTR методом секвенирования ДНК и 2) обнаружение амилоида в тканях при биопсии или выявление амилоидной инфильтрации в сердце методом скинтиграфии с остеотропными дифосфонатами, мечеными технецием-99m [1, 10, 11, 13, 14, 16].

*Секвенирование гена TTR.* Генетическое исследование позволяет выявить один из вариантов мутантного TTR или исключить ATTRv-амилоидоз. Выявление только мутации TTR не может подтвердить диагноз ATTRv-амилоидоза из-за неполной пенетрантности у носителей, но при наличии симптомов «красных флагов» в клинической картине пациента является подтверждением диагноза ATTR-амилоидоза [11, 13]. Генетическое тестирование рекомендуется рассматривать на ранних стадиях обследования пациента с необъяснимой периферической нейропатией [11, 13]. У пациентов с симптомами полинейропатии и семейным анамнезом ATTR-амилоидоза генетического тестирования может быть достаточно для постановки диагноза [38].

*Биопсия.* Биопсия вовлеченных в патологический процесс тканей позволяет гистологически верифицировать диагноз амилоидоза и типировать амилоид. Окрашивание образцов биопсии Конго-красным с выявлением конгофильных масс и визуализация яблочно-зеленого свечения этих окрашенных Конго-красным масс в поляризованном свете имеют решающее значение для подтверждения диагноза амилоидоза, указывая на наличие амилоидных фибрилл [1, 11].

При ATTR-амилоидозе применяют инвазивную и малоинвазивную биопсию. Инвазивная биопсия сульфурного нерва, сердца имеют высокую чувствительность (79-80% и до 100% соответственно) и специфичность, но их избегают из-за риска осложнений; биопсия почки имеет чувствительность 92-100%, если есть признаки поражения органа. Из малоинвазивных видов биопсии чаще используют биопсию слюнной железы (чувствительность 91% при мутации TTR Val30Met, раннее начало),

биопсию жировой клетчатки передней брюшной стенки (чувствительность 14-83%), биопсию прямой кишки (92-100%) [11, 13].

После выявления в ткани депозитов амилоида необходимо типирование амилоида. Эффективным методом подтверждения типа амилоидоза является иммуногистохимическое исследование с панелью антисывороток, основанное на реакции антител с белком-предшественником. Более надежными, но менее доступным методом типирования является лазерная микродиссекция с протеомным анализом на основе масс-спектрометрии (идентификация конкретного белка-предшественника) [11, 13, 16].

*Сцинтиграфия миокарда с остеотропными радиофармпрепаратами (РФП)* дает возможность неинвазивно поставить диагноз транстриетиновой амилоидной кардиомиопатии (АТТР-КМП) – и, соответственно, системного АТТР-амилоидоза [10, 14].

В России наиболее доступным РФП является  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфат ( $^{99m}\text{Tc}$ -РФП). Предложена визуальная трехбалльная шкала оценки результатов сцинтиграфии по накоплению изотопа в миокарде: 0 – отсутствие накопления изотопа в миокарде, от 1 до 3 степени (grade) – увеличение накопления.

Умеренное поглощение  $^{99m}\text{Tc}$ -РФП (grade 1) может наблюдаться также при АА- и ААроА1-амилоидозе; при АL-амилоидозе часто наблюдается не-

значительное накопление изотопа (grade 1 и в 10% случаев – grade 2).

Согласно консенсусному алгоритму неинвазивной диагностики амилоидоза сердца, у пациентов с умеренным и выраженным накоплением изотопа (grade 2-3) по данным сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ /ОЭКТ (ОЭКТ – однофононная эмиссионная компьютерная томография; используется одновременно со сцинтиграфией, чтобы подтвердить факт поглощения РФП миокардом) и характерными признаками амилоидоза по данным Эхо-КГ/МРТ, после исключения моноклональной гаммапатии, диагноз АТТР-амилоидоза может считаться установленным без проведения биопсии [10, 14]. Следует, однако, заметить, что дискуссия о неинвазивной диагностике амилоидоза далека от завершения, учитывая, что сцинтиграфия миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -РФП скорее выявляет способность амилоида вступать в кальций-зависимые химические взаимодействия и не отражает специфические свойства амилоида.

#### Алгоритм диагностики АТТР-амилоидоза почек

Алгоритм диагностики спорадических случаев АТТР-амилоидоза почек у пациента с выявленной нефропатией неясного генеза представлен на рисунке 6.

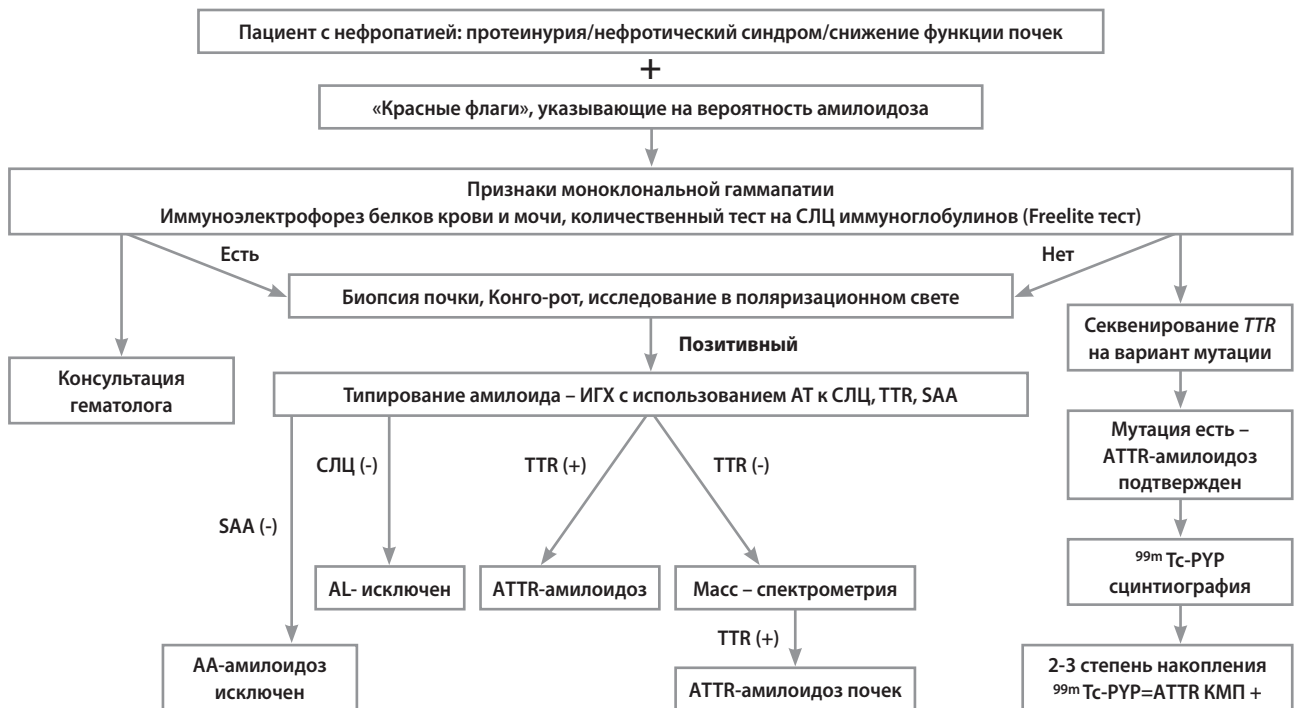


Рис. 6. Алгоритм диагностики спорадических случаев АТТР-амилоидоза почек (пояснения в тексте).

Аббревиатуры: СЛЦ, свободные легкие цепи; ИГХ, иммуногистохимия; АТ, антитела; ТТР, транстриетин; SAA, сывороточный амилоид А; АТТР КМП, транстриетиновая кардиомиопатия.

Fig. 6. An algorithm for diagnosing sporadic cases of ATTR amyloidosis nephropathy (explanations in the text).

Abbreviations: СЛЦ, free light chains; IHC, immunohistochemistry; АТ, antibodies; ТТР, transthyretin; SAA, serum amyloid A; АТТР КМП, transthyretin cardiomyopathy.

Наличие у пациента выявленной нефропатии (протеинурия/нефротический синдром, снижение функции почек) является основанием для нефрологического обследования с целью уточнения диагноза. Если при сборе анамнеза, осмотре или предварительном обследовании у пациента обнаружены «красные флаги» – симптомы, подозрительные на системный амилоидоз, то первоначально проводится неинвазивное, более доступное исследование для исключения моноклональной гаммапатии. Если признаки моноклональной гаммапатии не обнаружены, то диагноз AL-амилоидоза маловероятен. Однако обнаружение моноклональной гаммапатии неопределенного значения не исключает АТTR-амилоидоз, поскольку может сопутствовать АТTR-амилоидозу. Диагноз АТTR-амилоидоза подтверждается путем выявления мутантного гена *TTR* или обнаружения ТTR-позитивного амилоида в нефробиоптате.

При недоступности генетического исследования необходим результат биопсии. В случае положительного теста на амилоидные фибриллы (окраска Конго-красным с последующим исследованием окрашенных масс в поляризованном свете) проводится типирование амилоида методом иммуногистохимии (рис. 5) с набором антисывороток к белкам предшественникам AA-амилоидоза (SAA), AL-амилоидоза ( $\kappa$ - и  $\lambda$ -цепи иммуноглобулинов), АТTR-амилоидоза (транстиретин). В ходе исследования исключаются AA- и AL-амилоидоз. Положительная окраска на ТTR (рис. 4) позволяет подтвердить диагноз АТTR-амилоидоза. При отрицательной окраске нельзя исключить ложноотрицательный результат на ТTR; также возможен другой, редкий тип амилоидоза. Для протеомного анализа проводится масс-спектрометрия, позволяющая идентифицировать белок-предшественник амилоида.

Доступность генетического исследования позволяет быстрее поставить диагноз (при условии наличия клинических симптомов «красных флагов» и подозрения у врача) и рано начать лечение даже без биопсии. С другой стороны, выявление мутации ТTR дает возможность поставить диагноз в спорной ситуации, когда клиническое подозрение в отношении АТTRv-амилоидоза остается высоким, а исследование на наличие амилоида в тканях и/или его типирование показали спорный результат. Из-за конформационных изменений белка-предшественника амилоид может слабо связываться с антителами, используемыми при ИГХ, что делает иногда результат типирования сомнительным.

Проведение сканирования миокарда и выявление интенсивного накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -PYP в сердце (grade 2-3) считается достаточным (согласно консенсусному алгоритму неинвазивной диагностики амилоидоза сердца) для подтверждения диагноза АТTR-амилоидоза, если был исключен диагноз моноклональной гаммапатии и имеется корреляция с результатами Эхо-КГ и МРТ [14].

После выявления транстиретинового амилоидоза важным является оценка степени вовлеченности потенциальных органов-мишеней, что предполагает дальнейшее совместное ведение с привлечением невролога, кардиолога, нефролога, офтальмолога, гастроэнтеролога, врача общей практики [11].

### *Лечение АТTRv-амилоидоза*

Ранняя диагностика критически важна для пациентов с АТTR-амилоидозом, т.к. ранее начало лечения позволяет получить значимый клинический эффект [15, 16, 39]. При манифестации заболевания и появлении симптомов пациент должен получать симптоматическую и патогенетическую терапию, целью которой является замедление прогрессирования заболевания и сохранение качества жизни. В лечении АТTR-амилоидоза применяют 1) трансплантацию печени (с 1990 г.), 2) стабилизаторы тетрамеров ТTR.

*Трансплантация печени (ТП)* – стандартный метод лечения АТTRv-амилоидоза, поскольку замена основного источника мутантного ТTR существенно снижает его выработку. Однако выживаемость после ТП зависит от генотипа и других факторов. Например, в зависимости от мутации транстиретина 10-летняя выживаемость колеблется от 23% до 95% [40]. В Европе ТП обычно зарезервирована для пациентов с ранней стадией заболевания и недоступна для больных с нефропатией. Трансплантация печени не предотвращает прогрессирование кардиологических расстройств, так как амилоидные отложения могут увеличиваться за счет транстиретина дикого типа (некоторым пациентам с не-Val30Met мутацией и кардиомиопатией может быть рекомендована комбинированная трансплантация печени и сердца). Поражение глаз и центральной нервной системы также часто прогрессирует и/или развивается после трансплантации печени, поскольку продолжается локальный синтез мутантного транстиретина в эпителии сетчатки и сосудистом сплетении головного мозга. Транстиретин, циркулирующий в плазме, не проникает через гемато-ретикулярный барьер, хотя после трансплантации печени может происходить неуклонное прогрессирование поражения глаз, что и объясняется синтезом мутантного транстиретина в пигментном эпителии сетчатки. По результатам исследования после трансплантации печени у пациентов с *TTR*-мутацией Val30Met помутнение стекловидного тела развивалось в 36% случаев, а глаукома – в 18% случаев. Глазные проявления АТTR-амилоидоза не только продолжают развиваться после трансплантации печени, но даже ускоряются после проведенного оперативного лечения [16].

Эффективность пересадки печени имеет ряд существенных ограничений: наличие и подбор донора, необходимость хирургического вмешательства,

длительная иммуносупрессивная терапия после проведения операции, прогрессирование патологических изменений в сердце, глазах и центральной нервной системе, т.к. синтез мутантного белка может сохраняться. Помимо прочего, многим пациентам с амилоидной транстиретиновой полинейропатией (АТТР-ПН) не показан этот метод лечения ввиду особенности мутаций в гене TTR, возраста и тяжести заболевания [39].

Существенно, что даже в западных странах пересадка печени недоступна для многих пациентов с АТТР-полинейропатией. В среднем ожидание может составлять до 1 года во Франции, Испании, Италии и Швеции, увеличиваясь до 2-3 лет для пациентов в Германии, Нидерландах, Португалии и Кипре [41]. Данные о проведении трансплантации печени пациентам с амилоидной транстиретиновой полинейропатией в России в литературе отсутствуют.

С другой стороны, исследования показывают, что задержка в назначении патогенетической терапии достоверно увеличивает риск смерти среди пациентов с АТТР-ПН [42].

*Стабилизаторы тетрамера TTR* – препараты, предотвращающие диссоциацию тетрамера TTR и, тем самым – процесс амилоидогенеза. Селективный стабилизатор тетрамера TTR – тафамидис (производное бензоаксазола) выполняет функцию шаперона, стабилизирующего транстиретин. Молекула избирательно связывается с двумя тироксин-связывающими участками тетрамера TTR, тем самым кинетически стабилизируя его структуру и замедляя патогенную диссоциацию на мономеры. Это единственный препарат, зарегистрированный в РФ для лечения транстиретинового амилоидоза: в 2017 г. для лечения амилоидной транстиретиновой полинейропатии, в 2021 – для лечения амилоидной транстиретиновой кардиомиопатии (наследственной формы или обусловленной транстиретином дикого типа) [43, 44]. При долгосрочном применении названного препарата в течение 36 месяцев у пациентов с подтвержденным транстиретиновым амилоидозом почек и полинейропатией не зафиксировано снижения функции почек. При этом наблюдалось устойчивое снижение протеинурии [45, 46]. Предположительно это говорит об эффективности препарата в отношении транстиретинового амилоидоза почек, что является новым аспектом препарата, поскольку предыдущие клинические испытания не включали показатели нефропатии в качестве конечной точки [45].

### Выводы

Транстиретиновый амилоидоз является мульти-системным заболеванием, и поражение почек наряду с полинейропатией и кардиомиопатией развивается у больных с наследственной формой АТТР-

амилоидоза. Почечный АТТР-амилоидоз выявляется у пациентов, как в эндемичных, так и неэндемичных зонах, в том числе в спорадических случаях болезни.

Патологическая потеря белка наблюдается в среднем у трети пациентов и может опережать неврологические симптомы. Снижение функции почек чаще носит умеренный характер и вероятно <10% пациентов при естественном течении болезни нуждаются в ЗПП. Однако для уточнения реальной распространенности амилоидной нефропатии при АТТРv-амилоидозе, особенно в спорадических случаях, требуются исследования более широкой когорты с ведением международных реестров. Следует соблюдать особую настороженность в отношении пациентов с нефропатией в комбинации с полинейропатией или неясной кардиомиопатией, при наличии «красных флагов» АТТР-амилоидоза. Для терапии амилоидной транстиретиновой полинейропатии и кардиомиопатии, в том числе с неврологическими проявлениями, используется селективный стабилизатор тетрамера TTR – тафамидис.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

*Вклад авторов: Л.И.А. – обзор литературы по теме статьи, написание рукописи; О.А.В. – морфологическое исследование и описание представленного нефробиоптата, редактирование рукописи; Н.В.Б. – концепция статьи, общее руководство, окончательное редактирование текста рукописи.*

*Authors' contributions: L.I.A. – review of publications of the article's theme, writing the manuscript; O.A.V. – morphological examination and description of the presented kidney biopsy sample, text editing; N.V.B. – article's conception, supervision, verification of critically important intellectual content, final text editing.*

### Список литературы

1. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клиническая фармакология и терапия. 2020; 29(1): 13–24. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.  
*Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V.* Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy.* 2020; 29(1): 13–24. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24 [in Russian]
2. Бакулина Н.В., Некрасова А.С., Гудкова А.Я. и соавт. Системный амилоидоз: клинические проявления и диагностика. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (24): 68–76. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-68-76.  
*Bakulina N.V., Nekrasova A.S., Gudkova A.Ya. et al.* Systemic Amyloidosis: Clinical Manifestations and Diagnosis

Systemic Amyloidosis: Clinical Manifestations and Diagnosis. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2020; 16 (24): 68–76. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-68–76.

3. *Dember L.* Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(12): 3458–71. doi: 10.1681/ASN.2006050460.

4. *Benson M., Buxbaum J., Eisenberg D. et al.* Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020; 27(4): 217–222. doi: 10.1080/13506129.2020.1835263.

5. *Zben D., Swiecicki P., Zeldenrust S. et al.* Frequencies and geographic distributions of genetic mutations in transthyretin and non-transthyretin-related familial amyloidosis. *Clin Genet*. 2015; 88(4): 396–400. doi: 10.1111/cge.12500.

6. *Adams D., Koike H., Slama M., T. Coelho* Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15(7): 387–404. doi: 10.1038/s41582-019-0210-440.

7. *Lachmann H., Booth D., Booth S. et al.* Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med*. 2002; 346(23):1786–1791. doi: 10.1056/NEJMoa013354.

8. *Гудкова А.Я., Амелин А.В., Крутиков А.Н. и соавт.* Val30Met-транстиретиновая амилоидная полиневропатия и кардиомиопатия (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Consilium Medicum*. 2017; 19 (12): 109–116. doi: 10.26442/2075-1753\_19.12.109-116.

*Gudkova A.Ya., Amelin A.V., Krutikov A.N. et al.* Val-30Met-transthyretin amyloid polyneuropathy and cardiomyopathy (review of literature and case report). *Consilium Medicum*. 2017; 19 (12): 109–116. doi: 10.26442/2075-1753\_19.12.109-116.

9. *Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П. и соавт.* Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019; 15(3): 349–358. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-349-358.

*Rameev V.V., Myasnikov R.P., Vinogradov P.P. et al.* Systemic ATTR-amyloidosis, a Rare Form of Internal Organ Damage. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019; 15(3): 349–358. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-349-358.

10. *Резник Е.В., Нгуен Т.А., Степанова Е.А. и соавт.* Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. Архив внутренней медицины. 2020; 10(6): 430–457. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457.

*Reznik E.V., Nguyen T.L., Stepanova E.A. et al.* Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10(6): 430–457. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457.

11. *Adams D., Ando Y., Beirão J. et al.* Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*. 2021; 268(6): 2109–2122. doi: 10.1007/s00415-019-09688-0.

12. *Ando Y., Coelho T., Berk J. et al.* Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 20(8): 31. doi: 10.1186/1750-1172-8-31.

13. *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 Fam Pract*. 2020; 21(1): 198. doi: 10.1186/s12875-020-01252-4.

14. *Maurer M., Bokhari S., Damy T. et al.* Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019; 12(9): e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075.

15. *Koike H., Katsuno M.* Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Ther*. 2020; 9(2): 317–333. doi: 10.1007/s40120-020-00210-7.

16. *Никитин С.С., Бардаков С.Н., Супонева Н.А. и соавт.* Фенотипическая гетерогенность и особенности транстиретинового амилоидоза с полинейропатией. Нейромышечные болезни. 2021; 11(3): 12–36. doi: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36.

*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.

17. *Schmidt H., Waddington-Cruz M., Botteman M. et al.* Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2018; 57(5): 829–837. doi: 10.1002/mus.26034.

18. *Gertz M., Dispenzieri A.* Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 2020; 324(1): 79–89. doi:10.1001/jama.2020.5493.

19. *Obici L., Adams D.* Acquired and inherited amyloidosis: knowledge driving patients' care. *J Peripher Nerv Syst*. 2020; 25: 85–101. doi: 10.1111/jns.12381.

20. *Rowczenio D., Noor I., Gillmore J. et al.* Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum. Mutat*. 2014; Sep; 35(9): E2403–12. doi: 10.1002/humu.22619.

21. *Conceição I., González-Duarte A., Obici L. et al.* “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2016; 21(1): 5–9. doi: 10.1111/jns.12153.

22. *Beirão J., Malheiro J., Lemos C. et al.* Ophthalmological manifestations in hereditary transthyretin (ATTR V30M) carriers: a review of 513 cases. *Amyloid*. 2015; 22 (2): 117–122. doi:10.3109/13506129.2015.1015678.

23. *Luigetti M., Romano A., Di Paolantonio A. et al.* Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Ther. Clin. Risk Manag*. 2020; 16: 109–123. doi: 10.2147/TCRM.S219979.

24. *Maurer M., Hanna M., Grogan M. et al.* Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *Am Coll Cardiol*. 2016; Jul 12; 68(2): 161–72. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.596.

25. *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:v532–8. doi: 10.1093/ndt/18.3.532.

26. *Rocha A., Lobato L.* Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: Characteristics and management related to kidney disease. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017; 31(2): 115–120.

doi:10.1016/j.trec.2016.09.002.

27. Weber M.L., Ibrahim H.N., Lake J.R. Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of critical issues. *Liver Transplantation*. 2012; 18: 1290–301.

28. Lobato L., Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7:1 337–46. doi: 10.2215/cjn.08720811.

29. Ikeda S., Hanyu N., Hongo M. et al. Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy. Clinicopathological study of 65 Japanese patients. *Brain*. 1987; 110 (2): 315–37. doi: 10.1093/brain/110.2.315.

30. Lobato L. Portuguese-type amyloidosis (transthyretin amyloidosis, ATTR V30M). *J Nephrol*. 2003; 16: 438–442.

31. 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(1): 27–37. doi: 10.1080/13506120410001673884.

32. Ferraro P., D'Ambrosio V., Di Paolantonio A. et al. Renal Involvement in Hereditary Transthyretin Amyloidosis: An Italian Single-Centre Experience. *Brain Sci*. 2021; 11(8): 980. doi: 10.3390/brainsci11080980.

33. 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.

34. Lobato L., Beiró 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.

35. Westermarck P., Bergstrom J., Solomon A. et al. Transthyretin-derived senile systemic amyloidosis: Clinicopathologic and structural considerations. *Amyloid*. 2003; 10 (Suppl 1): 48–54.

36. Yoshimura Y., Kawabara T., Shiraishi N. et al. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy found with abnormal urinalysis at a general health checkup. *Nephrology (Carlton)*. 2016; 21(4): 341–2. doi: 10.1111/nep.12610.

37. Xu J., Yang M., Pan X. et al. Transthyretin-related hereditary amyloidosis with recurrent vomiting and renal insufficiency as the initial presentation. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(10): e5737. doi: 10.1097/MD.0000000000005737.

38. Planté-Bordenave V., Said G. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1086–97. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70246-0.

39. Супонева Н.А., Ризванова А.С., Белова Н.В. Современные представления о лечении пациентов с транстиретиновой семейной амилоидной полиневропатией. *Нервные болезни*. 2019; 2: 18–24. doi: 10.24411/2226-0757-2019-12100.

Suponeva N.A., Rizvanova A.S., Belova N.V. Sovremennye predstavleniya o lechenii pacientov s transtiretinovoj semejnoy amiloidnoj polinevropatiej. *Nervnye bolezni*. 2019; 2: 18–24. doi: 10.24411/2226-0757-2019-12100.

40. Gertz M.A., Mauermann M.L., Grogan M., Coelbo T. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behav*. 2019; 9(9): e01371. doi:10.1002/brb3.1371.

41. Adams D. European Network for TTR-FAP (ATTRreUNET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016 Feb; 29 Suppl 1(Suppl 1): S14–26.

42. Coelbo T., Inês M., Conceição I., Soares M et al. Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2018; 91(21): e1999-e2009. doi:10.1212/WNL.0000000000006543.

43. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Виндакель ЛП-004181.

44. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Виндамэкс ЛП-007319.

45. 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.

46. Ferrer-Nadal A., Ripoll T., Uson M. et al. Significant reduction in proteinuria after treatment with tafamidis. *Amyloid*. 2019; 26(sup1): 67–68. doi: 10.1080/13506129.2019.1583186.

Дата получения статьи: 15.02.2022

Дата принятия к печати: 12.05.2022

Submitted: 15.02.2022

Accepted: 12.05.2022