

Клинические рекомендации

Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия

Амилоидная полиневропатия (португальская)

Кодирование по Международной
статистической классификации болезней
и проблем, связанных со здоровьем:

Е 85.1 - Невропатический наследственный
семейный амилоидоз

Подготовки

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения (частота пересмотра): 202__ (пересмотр каждые 3 года)

ID:

URL

Профессиональные ассоциации:

- ООО «Российское общество медицинских генетиков»
- РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням»
- АНО «Национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда»
- ООО «Российское общество патологоанатомов»

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

Оглавление	2
Ключевые слова	4
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	10
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	14
2.1 Жалобы и анамнез	14
2.2 Физикальное обследование	15
2.3 Лабораторные диагностические исследования	15
2.4 Инструментальные диагностические исследования	17
2.5. Иные диагностические исследования.....	21
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	22
3.1 Патогенетическая медикаментозная терапия	22
3.2 Хирургическое патогенетическое лечение	23
3.3 Симптоматическая терапия	24
3.4 Немедикаментозная терапия	25

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	26
4.1 Санаторно-курортное лечение, методы медицинской реабилитации, основанные на использовании природных лечебных факторов	26
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	27
6. Организация оказания медицинской помощи	28
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	28
Критерии оценки качества медицинской помощи	29
Список литературы.....	30
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	36
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	38
Приложение Б. Алгоритм действий врача	40
Приложение В. Информация для пациента	42
Приложение Г1. Дифференциальная диагностика АТТР-ПН с полинейропатиями другого генеза	44

Ключевые слова

- Амилоидоз
- Амилоидная кардиомиопатия
- Транстиретин
- Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия
- Полинейропатия
- Карпальный туннельный синдром
- Стабилизация мутантного транстиретинового тетрамера
- Тафамидис
- Трансплантация печени

Список сокращений

ATTR-ПН	- Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия
ТТР	- Транстиретин
ПНП	- Полинейропатия
КТС	- Карпальный туннельный синдром
КМ	- Кардиомиопатия
ЭНМГ	- Электронейромиография
ЭКГ	- Электрокардиография
ЭхоКГ	- Эхокардиография
ЖКТ	- Желудочно-кишечный тракт
ЦНС	- Центральная нервная система
ПНС	- Периферическая нервная система
ССС	- Сердечно-сосудистая система

Термины и определения

Амилоидоз - нарушение белкового обмена, сопровождающееся образованием в тканях специфического белково-полисахаридного комплекса (амилоида) фибриллярной структуры, характеризующегося высокой упорядоченностью фибрилл толщиной 5–10 нм благодаря обилию β -складчатой конформации во вторичной структуре основного белка-амилоидообразователя. Различают амилоидоз локальный (источник продукции амилоида располагается в самой пораженной ткани) и системный (образование амилоида в тканях обусловлено поступлением белка-предшественника амилоида с кровью); первичный (идиопатический и ассоциированный с множественной миеломой и другими В-лимфоцитарными гемобластозами), вторичный (развивается на фоне основного заболевания, чаще воспалительного) и наследственный (обусловлен мутацией в гене, кодирующем соответствующий белок).

Транстиретин - тетрамерный белок, состоящий из 4 идентичных субъединиц, каждая из которых включает 127 аминокислотных остатков и содержит бета-структуру, и выполняющий функцию транспортного белка тироксина и ретинола.

Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия – наиболее часто встречаемая форма семейного амилоидоза, мультисистемное заболевание, при котором в результате мутации гена транстиретина, в разной комбинации развивается симптомокомплекс поражения периферических нервов, ЦНС, желудочно-кишечного тракта, сердца, почек и глаз.

Карпальный туннельный синдром – компрессионно-ишемическая нейропатия, при которой срединный нерв подвергается локальной компрессии на уровне лучезапястного сустава в карпальном канале, образованном костями запястья и удерживателем сухожилий сгибателей пальцев кисти. Карпальный туннельный синдром является характерным для АТТР-ПН клиническим проявлением, часто развивается с двух сторон или сопутствует полинейропатии.

Амилоидная кардиомиопатия - форма системного нарушения белкового обмена с преимущественным отложением белка бета-фибриллярной структуры (амилоида) в тканях сердца (миокарде, эндокарде, перикарде), аорте и стенках коронарных сосудов.

Тафамидис – единственный препарат, зарегистрированный в РФ, для лечения АТТР-ПН, являющийся селективным стабилизатором транстиретина. Тафамидис с отрицательной кооперативностью связывается с двумя тироксинсвязывающими участками ТТР в нативной (тетрамерной) форме, что предотвращает диссоциацию комплекса на мономеры и замедляет амилоидогенез.

Трансплантация печени – метод лечения АТТР-ПН, в ходе которого проводится пересадка донорской печени на место удалённой печени реципиента. Эффективность метода заключается в замещении клеток печени с мутантным генотипом, в исключении основного источника синтеза мутантного нестабильного белка из патологического процесса.

1. Краткая информация по заболеваниям или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия (ТТР-САП) – прогрессирующее, инвалидизирующее, наследственное, системное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которого вследствие мутации гена транстиретина лежит внеклеточное отложение фибриллярного белка (амилоида) преимущественно в волокна периферических нервов, а также в клетки сердца, ЖКТ, почек и глаз, что приводит к нарушению их функции в разной степени выраженности [1-5].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Развитие АТТР-ПН обусловлено наличием мутаций в гене, кодирующем синтез белка транстиретина (ТТР), синтезируемого преимущественно печенью и в значительно меньшей степени (< 5%) в сосудистом сплетении головного мозга и пигментном эпителии сетчатки глаза из составляющей фракции преальбумина. АТТР-ПН наследуется по аутосомно-доминантному типу. На сегодняшний день описано более 130 патогенных мутаций [1-5]. Ген ТТР содержится в половых хромосомах и для развития АТТР-ПН достаточно наличие патогенного варианта в одной копии гена (гетерозиготное состояние). Риск наследования заболевания для любого из детей пациента составляет 50%. Лица мужского и женского пола поражаются с равной частотой [4, 6].

ТТР – тетрамерный белок, состоящий из 4 идентичных субъединиц, каждая из которых включает 127 аминокислотных остатков и содержит бета-структуру. ТТР выполняет функцию транспортного белка тироксина и ретинола [7]. Мутации приводят к конформационным изменениям белка, к термодинамической нестабильности тетрамера и распаду его на олигомеры и мономеры. Преципитация белка и последующая полимеризация заканчиваются образованием амилоидных фибрилл, которые оказывают прямое повреждающее действие на структуры тканей путем компрессии, а также приводит к облитерации сосудов и, как следствие, к ишемии. С другой стороны, исследования показывают, что не фибриллы амилоида, а именно низкомолекулярные олигомеры ТТР вызывают активацию вольтаж-зависимых кальциевых каналов, приводя к гибели клетки. Особенности распределения амилоида в органах и тканях связывают с типом амилоидогенной мутации [4, 8]. При АТТР-ПН депозиты амилоида преимущественно откладываются в эпинеурии, перинеурии, эндоневрии нервных волокон

разного типа, приводя к прогрессирующей аксональной дегенерации толстых и тонких волокон периферических нервов. Отложение амилоида при ATTR-ПН отмечается и в клетки других органов-мишеней (сердца, почек, глаз, ЦНС), что определяет фенотипическую гетерогенность заболевания [4, 9-12].

ATTR-ПН имеет и генотипическую разнородность [2, 4, 8, 9]. Наиболее распространенной является мутация Val30Met (замена метионина на валин в положении 30). Точечная мутация Val30Met составляет 50% от всех мутаций гена белка ТТР; она является единственной мутацией, идентифицированной в эндемичных по данному заболеванию регионах Португалии, Кипра и Майорки. В неэндемичных странах, таких как Франция, Италия, Германия и Япония имеется генетическая гетерогенность [13].

Некоторые мутации сопровождаются кардиомиопатией, преобладающей в клинической картине заболевания (например, Val122Ile, Ile68Leu, Thr60Ala, Leu111Met), в то время как другие связаны в первую очередь с ПНП (например, Val30Met), но оба проявления заболевания могут наблюдаться в различных соотношениях [4, 8, 9]. Клиническая картина может изменяться в течение жизни, так как амилоид продолжает накапливаться в других тканях; наблюдается вариабельность симптомов в пределах одной семьи. Пенетрантность гена различна в различных регионах и разных семьях. Если пенетрантность составляет менее 100%, носители гена могут доживать до преклонного возраста без признаков заболевания, однако у их детей возможны проявления заболевания [9]. Феномен антиципации (раннее начало с прогрессирующей клинической картиной в последующих поколениях) наблюдается в эндемичных регионах.

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 ATTR-ПН 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%) и Ala81Val (5,7%). Однократно выявлены варианты Ser23Asn, Ala25Thr, Val32Ala, Thr40Asn, Gly47Ala, Glu54Gln, Tyr69Phe, Glu92Lys, обусловившие по 2,8% случаев каждый [4, 11].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

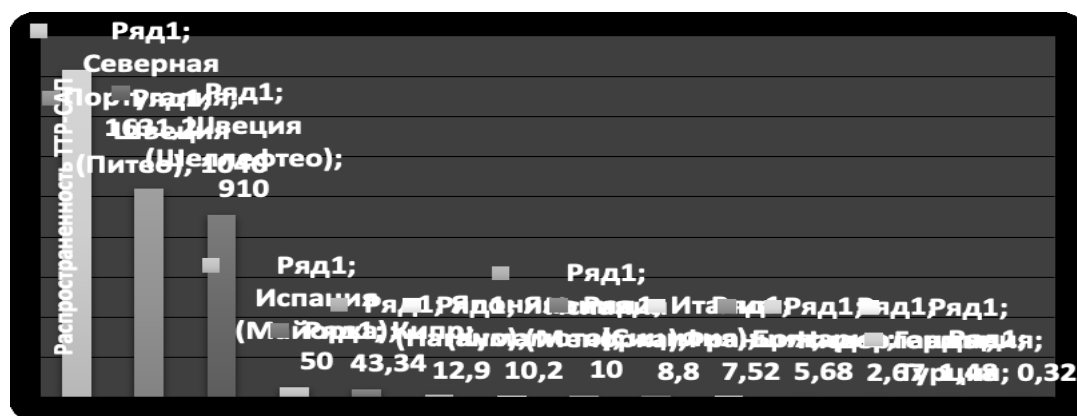
Суммарная частота всех типов амилоидоза оценивается как 47/100 тыс. Частота встречаемости наследственных форм составляет по примерным подсчетам 1 на 1 млн в год, при этом цифра значительно выше в эндемичных регионах. Предполагаемая распространенность АТТР-ПН во всем мире составляет 10 000 (1/1 000 000 человек), в Европе - не менее 1 на 100 000 населения [13].

Первые случаи АТТР-ПН были описаны в 1952 г. португальским неврологом К. Андраде в Северной Португалии. В Швеции первый случай заболевания описан в 1965 г. К 1994 г. было диагностировано 1233 случая в Центре изучения амилоидоза в г. Порту (Португалия) [14, 15]. АТТР-ПН долгое время считалось эндемическим заболеванием с высокой распространенностью в эндемичных Португалии и Швеции, однако прогресс в молекулярно-генетической диагностике и накопление знаний относительно АТТР-ПН привели к тому, что заболевание в настоящий момент диагностируется во всем мире (рисунок 1) [13].

За период 2010-2016 гг. средний уровень заболеваемости АТТР-ПН в Португалии составил 0,87/100 000 (95% ДИ 0,68-1,10). Доля случаев с поздним началом (возраст ≥ 50 лет) среди заболевших составила 28,7%. Расчетная общая распространенность в 2016 г. составила 22,93 на 100 000 взрослых жителей (95% ДИ 21,90–23,99) [14].

Распространенность АТТР-ПН в Японии оценивается в 0,87-1,1 на 1 000 000 человек. Самая высокая распространенность была в префектуре Нагано (11–15,5), за ней следовала Кумамото (10,1–10,3), а затем Исикава (3,5–4,2) [16, 17]. В Испании (Балеарские острова) в период с 1976 по 2003 год диагностировано 144 случая АТТР-ПН [18]. На 1 декабря 2003 г. распространенность болезни на Кипре составляла 3,72/100 000, а заболеваемость оценивалась в 0,69/100 000 в год [19]. Эпидемиологических исследований по распространенности АТТР-ПН в РФ не проводилось.

Рисунок 1. Распространенность АТТР-ПН в разных странах мира [13].



В эндемичных регионах (Португалия, Швеция, Кипр, Майорка, Япония) мутация Val30Met в гене *TTP* является преобладающей с высокой пенетрантностью. В остальных регионах - случаи заболевания в основном спорадические, генетически гетерогенные, с относительно низкой пенетрантностью (11% - с 50 лет) [4, 9, 11, 13].

1.4 Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E85.1 – Невропатический наследственный семейный амилоидоз

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В основу современной классификации амилоидоза (ВОЗ, 2003) положен принцип специфичности основного фибриллярного белка амилоида (табл. 1).

Таблица 1. Классификация амилоидоза [5, 11].

Белок амилоида	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA-белок	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе периодической болезни и синдроме Макла-Уэллса
AL	λ , κ -легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях — идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема
ATTR	Транстиретин	Семейные формы полиневропатического, кардиопатического и др. амилоидоза, системный старческий амилоидоз
A β_2 M	β_2 -микроглобулин	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полиневропатия
AApoAI	Аполипопротеин А-I	Амилоидная полиневропатия (III тип по van Allen, 1956)
Afib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
A β_2	β белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом
APrPScf	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете 2 типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медуллярном раке щитовидной железы
Acys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Исландия)

Выделяют не менее 10 наследственных форм амилоидоза (табл. 2).

Таблица 2. Наследственные формы амилоидоза [5, 11].

Генетический вариант	Тип наследования	Ген (локус)	Белок
AMYLOIDOSIS, HEREDITARY, TRANSTHYRETIN-RELATED (#105210)	АД	TTR (18q12.1)	Transthyretin
AMYLOIDOSIS, 3 OR MORE TYPES (#105200) АД AD APOA1 (11q23.3) Apolipoprotein A1 AMYLOIDOSIS, RENAL (#105200)	АД	LYZ (12q15)	Lysozyme
AMYLOIDOSIS, FAMILIAL VISCERAL (#105200) АД AD FGA (4q31.3) Fibrinogen ?AMYLOIDOSIS, FAMILIAL VISCERAL (#105200)	АД	B2M (15q21.1)	Beta-2-microglobulin
AMYLOIDOSIS, FINNISH TYPE (#105120)	АД	GSN (9q33.2)	Gelsolin
CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY, DUTCH, ITALIAN, IOWA, FLEMISH, ARCTIC VARIANTS (#605714)	АД	APP (21q21.3)	Amyloid beta a4 precursor protein
CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY (#105150) АД AD CST3 (20p11.21) Cystatin C CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY, PRNP-RELATED, INCLUDED (#137440)	АД	PRNP (20p13)	Prion protein
CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY, ITM2B-RELATED, 1 (Dementia, familial British) (#176500) CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY, ITM2B-RELATED, 2 (Dementia, familial Danish) (#117300)	АД	ITM2B (13q14.2)	Integral membrane protein 2B
AApoCII amyloidosis	АД	APOC2 (19q13.32)	Apolipoprotein C II
AApoCIII amyloidosis	АД	APOC3 (11q23.3)	Apolipoprotein C III
Renal Amyloidosis Associated With Apolipoprotein A-II Variant	АД	AD APOA2 (1q23.3)	Apolipoprotein A-II

*Названия генетических вариантов наследственных форм амилоидоза и белковых продуктов соответствующих генов приводятся согласно базе OMIM. **Самый частый генетический вариант наследственного амилоидоза – транстиретиновый. Примечание. АД – аутосомно-доминантный.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Для ATTR-ПН характерны мультисистемность клинических проявлений и фенотипическая гетерогенность. С целью объяснения наблюдаемой фенотипической гетерогенности носителей наиболее частой мутации Val30Met выдвинуты различные гипотезы: влияние генов-модификаторов, родительское происхождение мутации, гендерный эффект, вклад некодирующих регуляторных вариантов, моноаллельная экспрессия гена, внешние факторы [2, 4, 5, 8, 11, 12]. Однако точной причины такого явления пока не установлено.

ATTR-ПН – заболевание с поздним дебютом, характерной особенностью которого являются вариабельный возраст начала (диапазон от 20 до 70 лет), а также неполная пенетрантность, зависящие от этнического происхождения и географического региона. Возраст начала заболевания сильно различается даже в этнически идентичных популяциях с одним и тем же патогенным вариантом ТТР [2, 4, 8].

Основным клиническим проявлением ATTR-ПН является симптоматика *дистальной прогрессирующей по восходящему типу симметричной сенсо-моторной полинейропатии*, при которой в разной степени выраженности поражаются как толстые, так и тонкие нервные волокна. Клиническими симптомами поражения тонких нервных волокон являются [2-5, 10-12, 20]:

- нейропатический болевой синдром; парестезии и жжение кожи дистальных отделов конечностей;
- ортостатическая гипотензия, фиксированная тахикардия;
- желудочно-кишечные расстройства: запоры, чередующиеся с диареей, приступы тошноты и рвоты, задержка опорожнения желудка, нарушение моторики ЖКТ;
- тазовые нарушения (задержка или недержание мочи, нейрогенный мочевой пузырь);
- эректильная дисфункция, импотенция;
- нарушение потоотделения, ангидроз.

Клиническими проявлениями поражения толстых нервных волокон являются [2-5, 10-12, 20]:

- дистальный симметричный тетрапарез, более выраженный в нижних конечностях;
- гипотрофия и гипотония мышц конечностей, арефлексия;
- нарушение поверхностной болевой и глубокой чувствительности по полиневритическому типу, сенситивная атаксия.

Отложение амилоида в связочном аппарате обуславливает развитие *клинической картины карпального туннельного синдрома, разрыва сухожилий мышц, стеноза*

позвоночного канала. В ряде случаев указанные нарушения могут быть первым проявлением АТТР-ПН, и особенно выражены у больных с такими мутациями ТТР, как p.Leu78His, p.Leu78Arg, p.Lys90Asn, p.Ile104Ser, p.Ile127Val, p.Tyr134His [4, 8, 10, 21].

При АТТР-ПН на любой стадии болезни характерно в разной степени выраженности поражение и других органов и систем:

- 1) сердца (фенотип рестриктивной и/или гипертрофической кардиомиопатии, утолщение стенки левого желудочка сердца, разные типы нарушения сердечной проводимости, сердечная недостаточность, аортальный стеноз) [2, 4, 5, 10, 22];
- 2) ЖКТ (тошнота и рвота, быстрое насыщение, диарея, констипация, синдром раздраженного кишечника, потеря веса) [2, 4, 5, 10, 23];
- 3) почек (протеинурия, нефропатия, почечная недостаточность) [2, 4, 5, 10];
- 4) глаз (помутнение стекловидного тела, глаукома, зрачковые нарушения, кератоконъюнктивит, язвы роговицы) [2, 4, 5, 10, 24-26];
- 5) ЦНС (когнитивные нарушения, головная боль, ишемический или геморрагический инсульт, эпилептические припадки, гидроцефалия, атаксия) [2, 4, 5, 10].

Выделяют 4 стадии АТТР-ПН [1-5]:

- 0 – бессимптомная (субклиническая);
- I – нижний вялый парапарез с минимальными нарушениями ходьбы, дополнительная опора не требуется;
- II – вялый тетрапарез, более выраженный в нижних конечностях, пациенту требуется при ходьбе опора на трость или костыль;
- III – выраженный неврологический дефицит, пациент не способен самостоятельно передвигаться, прикован к постели или инвалидному креслу.

ПНП при АТТР-ПН может прогрессировать в течение 10–20 лет. На поздней стадии заболевания развивается кахексия. Причинами смерти пациентов являются сердечная или почечная недостаточность, а также инфекционные осложнения [1-5].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** подозревать АТТР-ПН у взрослых пациентов старше 30 лет с жалобами на прогрессирующие чувствительные, вегетативные и двигательные полиневритические нарушения с целью своевременной диагностики заболевания [1-5, 10, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *пациенты предъявляют жалобы на непреднамеренное похудание, слабость мышц рук и преимущественно ног, изменение походки; на онемение, снижение чувствительности кистей и стоп, неустойчивость при ходьбе. Характерны жалобы на нейропатическую боль, сопутствующее нарушение функции сердечно-сосудистой системы и ЖКТ. При опросе следует обращать внимание на срок прогрессирования симптоматики, наличие сопутствующих соматических заболеваний, оценить токсикологический анамнез. Болезнь дебютирует в возрасте 30 лет и старше, таким образом, в более раннем возрасте данную патологию подозревать не целесообразно.*

- **Рекомендуется** подозревать АТТР-ПН у пациентов с жалобами на нарушение чувствительности 1-3 пальцев, похудание и слабость мышц возвышения большого пальца, боль в кисти с одной или двух сторон с целью своевременной диагностики заболевания [1-5, 10, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *возможно наличие сопутствующих полиневритических жалоб, а также жалоб на нарушение функции органов ССС и ЖКТ. Так как карпальный туннельный синдром является распространенным заболеванием в популяции, целесообразно подозревать АТТР-ПН у пациента с прогрессирующим карпальным туннельным синдромом, рефрактерным к стандартным методам лечения, назначенным согласно тяжести поражения (курсу блокад при легкой или средней степени тяжести, хирургической декомпрессии срединного нерва в карпальном канале при средней или тяжелой степени тяжести поражения нерва).*

- **Рекомендуется** подозревать АТТР-ПН у пациентов с отягощенным по амилоидозу семейным анамнезом с целью своевременной диагностики болезни [1-5, 27, 28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *при опросе следует обращать внимание на наличие у близких родственников прогрессирующей полинейропатии, болезней сердца, смерти в возрасте до 50 лет от сердечно-сосудистой недостаточности.*

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** проводить общий осмотр, оценку неврологического статуса с включением анализа функции вегетативной нервной системы с целью выявления характерных для болезни симптомов [1-5, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *необходимо обращать внимание на индекс массы тела, состояние кожи и её придатков, наличие отеков и костно-суставных деформаций. Оценка неврологического статуса проводится по стандартной методике. Анализ функции вегетативной нервной системы при осмотре заключается в определении степени потоотделения, измерении ЧСС, проведении ортостатической пробы [29].*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение молекулярно-генетического обследования на мутации гена *TTR* пациентам с прогрессирующей полинейропатией и подозрением на АТТН-ПН с целью достоверной диагностики заболевания [1-5, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *ген TTR содержится в неполовых хромосомах и для развития клинически значимой АТТН-ПН достаточно наличие патогенного варианта в одной копии гена (гетерозиготное состояние).*

- **Рекомендуется** проведение лабораторных исследований крови: общего и развернутого биохимического анализов, анализа на RW, ВИЧ, гепатиты В и С, уровень витаминов В12 и В9, гомоцистеина пациентам с прогрессирующей полинейропатией и подозрением на АТТН-ПН с дифференциально-диагностической целью [1-5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: дифференциальный диагноз представлен в Приложении Г1. По клинико-anamnestическим показаниям список дополнительных лабораторных методов обследования может быть расширен.

- **Рекомендуется** проведение общего анализа мочи пациентам с прогрессирующей полинейропатией и подозрением на АТТН-ПН с целью исключения сопутствующего поражения почек [1-5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: микроальбуминурия – ранний признак поражения почек при АТТН-ПН, представляет собой 1 стадию амилоидной нефропатии. В 32–36 % случаев микроальбуминурия предшествует развитию ПНП у бессимптомных носителей патогенной мутации, в то время как у пациентов с развившейся ПНП микроальбуминурия встречается в 78 % случаев. При прогрессировании болезни в общем анализе мочи выявляется протеинурия. К особенностям амилоидоза почек относят редкость гематурии и лейкоцитурии [30].

- **Рекомендуется** проведение электрофореза белков сыворотки с иммунофиксацией и определением уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов методом freelite пациентам с прогрессирующей полинейропатией и подозрением на АТТН-ПН с дифференциально-диагностической целью и для исключения AL-амилоидоза [1-5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при выявлении моноклональной секреции и наличии легких цепей иммуноглобулинов следует пациента направить на обследование к гематологу.

- **Рекомендуется** проведение повторных, с кратностью раз в 6 месяцев лабораторных исследований: биохимического анализа (с обязательным включением в анализ определения креатинина), анализа крови на тропонин и NT-pro BNP, общего анализа мочи пациентам с подтвержденным диагнозом АТТН-ПН с целью оценки прогрессирования заболевания [1-5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: динамический контроль уровня креатинина в крови, микроальбуминурии является важным прогностическим фактором оценки прогрессирования амилоидной нефропатии и АТТН-ПН в целом. Динамический контроль уровня сердечных тропонинов и концентрации натрийуретических

пептидов (NT-pro BNP) является лабораторным маркером оценки прогрессирования амилоидной кардиомиопатии при ATTR-ПН.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение ЭНМГ-исследования периферических нервов пациентам с прогрессирующей полинейропатией и подозрением на ATTR-ПН с целью уточнения уровня поражения периферического нейро-моторного аппарата, определения характера повреждения нервных волокон [1-5, 31].

Комментарии: у больных ATTR-ПН при ЭНМГ выявляется генерализованный, симметричный, сенсо-моторный невралный уровень поражения аксонального типа, для которого характерны низкие амплитуды моторных и сенсорных ответов при нормальных величинах латентностей моторных и сенсорных ответов, моторной и сенсорной скоростей распространения возбуждения. Во время проведения ЭНМГ температура кожи должна поддерживаться в области ладони на уровне не ниже 33 °C и наружной лодыжки не ниже 30 °C. Следует помнить, что функцию тонких нервных волокон ЭНМГ-исследование не оценивает.

- **Рекомендуется** проведение инструментальной оценки функции тонких нервных волокон пациентам с прогрессирующей полинейропатией и подозрением на ATTR-ПН с целью объективизации вегетативных нарушений, определения степени их выраженности [1-5, 29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: для оценки функции вегетативных нервных волокон проводятся анализ вариабельности ритма сердца и/или комплексное вегетативное кардиотестирование по D. Ewing (ортостатическая проба, проба Вальсальвы, проба с глубоким управляемым дыханием, проба с изометрическим напряжением), вегетативные вызванные потенциалы, количественное сенсорное тестирование, тилт тест, конфокальная микроскопия роговицы.

- **Рекомендуется** проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением пациентам с прогрессирующей полинейропатией и подозрением на ATTR-ПН при наличии сопутствующих клинических признаков поражения ЦНС с диагностической и дифференциально-диагностической целью [1-5, 32-33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется проведение инструментального обследования функции сердца (электрокардиограммы в 12 отведениях, трансторакальной ЭХО-КГ с оценкой деформации миокарда, сцинтиграфии миокарда с мечеными ^{99m}Tc фосфатными комплексами) пациентам с прогрессирующей полинейропатией и сопутствующим нарушением функции сердца, наличием повышения концентрации NT-pro BNP в крови при подозрении на ATTR-ПН с целью исключения амилоидной кардиомиопатии [1-5, 34-38, Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. JACC Hear Fail. 2019;7(8):709–16, Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation. 2016;133(24):2404–12, Mathew S. Maurer M. Non-invasive Identification of ATTRwt Cardiac Amyloid (aka Senile Cardiac Amyloid): The Re-emergence of Nuclear Cardiology. Am J Med. 2015;155(1):3–12, Caobelli F, Braun M, Haaf P, Wild D, Zellweger MJ. Quantitative ^{99m}Tc -DPD SPECT/CT in patients with suspected ATTR cardiac amyloidosis: Feasibility and correlation with visual scores. J Nucl Cardiol [Internet]. 2020;27(5):1456–63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01893-8>, Rubina J, Steidleyb DE, Carlssonc M, Ongc M-L, Maurer MS. Myocardial Contraction Fraction by M-Mode Echocardiography is Superior to Ejection Fraction in Predicting Mortality in Transthyretin Amyloidosis. J Card Fail. 2018;24(8):504–11, Poterucha TJ, Elias P, Bokhari S, Einstein AJ, DeLuca A, Kinkhabwala M, et al. Diagnosing Transthyretin Cardiac Amyloidosis by Technetium Tc 99m Pyrophosphate: A Test in Evolution. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14(6):1221–31, López-Sainz Á, Hernandez-Hernandez A, Gonzalez-Lopez E, Domínguez F, Restrepo-Cordoba MA, Cobo-Marcos M, et al. Clinical profile and outcome of cardiac amyloidosis in a Spanish referral center. Rev Española Cardiol (English Ed. 2021;74(2):149–58, Chacko L, Martone R, Bandera F, Lane T, Martinez-Naharro A, Boldrini M, et al. Echocardiographic phenotype and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. Eur Heart J. 2020;41(14):1439-1447a].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: для амилоидной кардиомиопатии характерны следующие изменения: при ЭКГ - несоответствие между вольтажом (низкий вольтаж) и массой миокарда (гипертрофия); псевдоинфарктные изменения; нарушения сердечного ритма (наиболее частым проявлением является фибрилляция предсердий); нарушения проводимости при ЭХО-КГ - выраженное необъяснимое бивентрикулярное утолщение стенок, утолщение стенки левого желудочка >12 мм (при отсутствии анамнеза гипертонической болезни, гипертрофической кардиомиопатии, «спортивного сердца» и других состояний); 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); дилатация левого предсердия; низкий градиент при low flow аортальном стенозе; сократительная

способность миокарда левого желудочка может быть как сохраненной, так и сниженной.

при сцинтиграфии миокарда с мечеными ^{99m}Tc фосфатными комплексами наличие специфических изменений с чувствительностью 91% и специфичностью 92% с площадью под кривой 0,960 (95% ДИ, 0,930-0,981) позволяет верифицировать амилоидоз сердца при ATTR-ПН [34-38].

- **Рекомендуется** проведение инструментального обследования функции почек (УЗИ, сцинтиграфия почек) пациентам с прогрессирующей полинейропатией и сопутствующей микроальбуминурией или протеинурией, при подозрении на ATTR-ПН с целью исключения амилоидной нефропатии [1-5, 39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение ЭГДС с биопсией для последующего морфологического анализа пациентам с прогрессирующей полинейропатией и сопутствующим нарушением функции ЖКТ, при подозрении на ATTR-ПН, но отрицательном молекулярно-генетическом анализе на мутации гена *TTR*, с целью обнаружения отложений амилоида и подтверждения диагноза, либо выявления дикого типа транстиретинового амилоидоза [1-5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *нет специфических критериев для энтеропатии, обусловленной амилоидозом: при стандартных обследованиях ЖКТ (рентген брюшной полости, КТ органов брюшной полости, колоноскопия/эзофагогастродуоденоскопия) специфических изменений не выявляется. В этой связи требуется проведение морфологического исследования (дополнительная информация ниже).*

- **Рекомендуется** проведение офтальмологического обследования (измерение остроты зрения, биомикроскопию с обследованием зрачка, обследование передней камеры и глазного дна, тонометрию и оценку полей зрения), пациентам с прогрессирующей полинейропатией и сопутствующими зрительными нарушениями, при подозрении на ATTR-ПН с целью исключения поражения глаз, характерных для заболевания [1-5, 40, 41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется проведение повторных, с кратностью не реже одного раза в 6 месяцев инструментальных исследований функции сердца (ЭКГ, ЭХО-КГ) пациентам с

подтвержденным диагнозом ATTR-ПН с целью оценки прогрессирования заболевания [1-5, 42, Goyal A, Lahan S, Dalia T, Ranka S, Bhattad VB, Patel RR, et al. Clinical comparison of V122I genotypic variant of transthyretin amyloid cardiomyopathy with wild-type and other hereditary variants: a systematic review. Heart Fail Rev [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10098-6>, López-Sainz Á, Hernandez-Hernandez A, Gonzalez-Lopez E, Domínguez F, Restrepo-Cordoba MA, Cobo-Marcos M, et al. Clinical profile and outcome of cardiac amyloidosis in a Spanish referral center. Rev Española Cardiol (English Ed. 2021;74(2):149–58].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: динамический контроль функции сердца является важным прогностическим фактором оценки прогрессирования амилоидной кардиомиопатии при ATTR-ПН. Появление признаков амилоидной кардиомиопатии у пациентов с ATTR-ПН без ранее выявленных кардиальных изменений дает право пересмотра дозы тафамидиса для проведения специфической терапии

- **Не рекомендуется** проведение биопсии органов и тканей пациентам с достоверным диагнозом ATTR-ПН, подтвержденным молекулярно-генетическим методом [1-5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение биопсии подкожного жира; слюнных желез, слизистой и подслизистой оболочки щеки, прямой или двенадцатиперстной кишки; периферического нерва, карпальной связки пациентам с прогрессирующей полинейропатией и системными соматическими нарушениями при отрицательном молекулярно-генетическом анализе на мутации гена TTR, при подозрении на ATTR-ПН с целью обнаружения отложений амилоида, верификации «дикого типа» болезни или подтверждения другого типа системного амилоидоза [1-5, 10, 11, 43, 44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: наиболее информативна биопсия пораженного органа. С целью выявления амилоида при морфологическом исследовании необходимо окрашивание препаратов ткани красителем конго-красный с последующей микроскопией в поляризованном свете. Окончательный диагноз устанавливают при выявлении конгофильных масс, обладающих способностью к яблочно-зеленому или желтоватому свечению в поляризованном свете. Для более точной диагностики амилоидоза применяют также метод окраски тиюфлавином Т, который дает светло-зеленое свечение амилоида. Для дифференциальной диагностики АА-амилоидоза от AL- и TTR-амилоидоза наиболее информативным методом является типирование амилоида при иммуногистохимическом исследовании. Поскольку

некоторые антисыворотки могут давать перекрестные реакции с разными типами амилоида, исследование целесообразно проводить с панелью антисывороток. Для неспециализированных стационаров рекомендуется применение панели антисывороток к SAA, разным типам тяжелых цепей иммуноглобулинов, легким цепям иммуноглобулинов λ и κ , транстиретину, фибриногену.

2.5. Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** направлять на консультацию к терапевту, кардиологу, нефрологу, гастроэнтерологу, окулисту пациентов с прогрессирующей полинейропатией и сопутствующими соматическими нарушениями, при подозрении на ATTR-ПН с целью определения системного поражения органов и систем [1-5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проводить дифференциальную диагностику с другими неврологическими заболеваниями пациентам с подозрением на ATTR-ПН с целью уточнения диагноза (Приложение Г1).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Патогенетическая медикаментозная терапия

- **Рекомендуется** назначать пациентам с достоверным диагнозом ATTR-ПН, подтвержденным молекулярно-генетическим методом, на 1, 2 и 3 стадиях болезни препарат Тафамидис: перорально, вне зависимости от приема пищи в суточной дозе 20 мг, в поддерживающем непрерывном пожизненном режиме приема [1-5, 45-51].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: препарат Тафамидис является единственным зарегистрированным препаратом в РФ для лечения ATTR-ПН, замедляющий прогрессирование болезни путем селективного связывания с тироксинсвязывающим сайтом TTR и стабилизации тетрамера TTR как дикого, так и мутантного типов. Эффективность препарата доказана как для мутации Val30Met, так и для не-Val30Met мутаций. Подготовки к терапии и дополнительного обследования перед началом лечения не требуется. Мониторирование побочных эффектов у пациентов с ATTR-ПН, находящихся на терапии препаратом Тафамидис, не проводится. Перерыв в лечении недопустим.

- **Рекомендуется** назначать пациентам с достоверным диагнозом ATTR-ПН, подтвержденным молекулярно-генетическим методом, либо с «диким типом» транстиретинового амилоидоза, на 1, 2 и 3 стадиях болезни с наличием сопутствующей амилоидной кардиомиопатии, подтвержденной клинико-параклиническими методами, препарат Тафамидис: перорально, вне зависимости от приема пищи в суточной дозе 61 мг (соответствует 80 мг тафамидиса меглюмина), в поддерживающем непрерывном пожизненном режиме приема [1-5, 52-59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5) прошу пересмотреть уровни – у нас есть данные специально спланированных исследований

Наличие кардиомиопатии у пациента с ATTR-ПН требует назначения препарата Тафамидис в дозе именно 61 мг, ввиду того, что доза 20мг существенного влияния на кардиологические симптомы не оказывает. При этом кардиальная патология

является основным фактором, ограничивающим продолжительность жизни пациентов с ATTR-ПН и «диким типом» транстиретинового амилоидоза.

3.2 Хирургическое патогенетическое лечение

- **Рекомендуется** проводить ортотопическую трансплантацию печени пациентам с достоверным диагнозом ATTR-ПН, подтвержденным молекулярно-генетическим методом, в возрасте менее 50 лет, с небольшой длительностью заболевания, нормальным индексом массы тела, мутацией Val30Met, на 1 или 2 стадии болезни [1-5, 60-65].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: эффективность метода заключается в замещении клеток печени с мутантным генотипом, т.е. в исключении основного источника синтеза мутантного нестабильного белка. Показано, что общая 5-летняя выживаемость составляет приблизительно 100 % для пациентов с Val30Met мутацией и 59 % для пациентов с не-Val30Met-мутацией. Основными причинами постоперативной смертности являются сердечно-сосудистые события (29 %) и септицемия (26 %). Однако трансплантация печени не предотвращает прогрессирование кардиологических расстройств (некоторым пациентам с не-Val30Met-мутацией и кардиомиопатией может быть рекомендована комбинированная трансплантация печени и сердца). Поражение глаз и ЦНС также часто прогрессирует и/или развивается после трансплантации печени, поскольку продолжается локальный синтез мутантного TTR в эпителии сетчатки и сосудистом сплетении мозга. По результатам Мирового регистра трансплантации ($n = 2044$), 20-летняя выживаемость пациентов с ATTR-ПН составила 55,3%. Пересадка печени эффективна, но имеет большой перечень ограничений, а также разную выживаемость при разных мутациях. Наилучшие результаты достигаются в случае, если процедура проводилась у молодых пациентов, у которых болезнь не достигла 3 стадии.

- **Не рекомендуется** проводить ортотопическую трансплантацию печени пациентам с достоверным диагнозом ATTR-ПН, подтвержденным молекулярно-генетическим методом, старше 50 лет, длительным катамнезом болезни (более 5 лет), на 3 стадии заболевания при наличии грубой полинейропатии (3 стадия), ортостатической гипотензии, хронической сердечной недостаточности, удлинением комплекса QRS более 120 мс и утолщением межжелудочковой перегородки [1-5, 60-65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.3 Симптоматическая терапия

- **Рекомендуется** коррекция болевого синдрома пациентам с АТТР-ПН с целью улучшения качества жизни [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при ноцицептивной боли назначаются НПВС и/или простые анальгетики согласно инструкции к препаратам; при нейропатическом болевом синдроме в соответствии с рекомендациями EFNS назначается препарат из терапии первой линии (монотерапия или комбинация): трициклический антидепрессант (амитриптилин), противосудорожные препараты (габапентин, прегабалин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. (дулоксетин, венлафаксин). При назначении препаратов следует учитывать риск падений у пациентов с АТТР-ПН, имеющих ортостатическую гипотензию.

- **Рекомендуется** коррекция сердечно-сосудистых и вегетативных нарушений, дисфункции органов ЖКТ пациентам с АТТР-ПН с целью улучшения качества жизни [1-5, 67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: симптоматическое лечение включает противодиарейные препараты, средства для лечения ортостатической гипотензии, диуретики для пациентов с сердечной недостаточностью, профилактическую имплантацию пейсмекера при тяжелых нарушениях проводимости сердца или витрэктомию/трабекулэктомию для лечения офтальмологической формы амилоидоза или глаукомы соответственно.

β -Адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина пациентами с амилоидной кардиомиопатией следует назначать с осторожностью в связи с ортостатической гипотензией. Основа лечения застойной сердечной недостаточности при амилоидозе сердца – петлевые диуретики. Больным амилоидозом противопоказаны сердечные гликозиды и недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), которые могут накапливаться в амилоиде.

Профилактическая имплантация кардиостимулятора препятствует симптоматической брадикардии с высокой степенью развития атриовентрикулярной блокады. При наличии желудочковых тахикардий, сопровождающихся высоким риском внезапной сердечной смерти, показана установка искусственного кардиовертера-дефибриллятора, а при синдроме слабости синусового узла и атрио-вентрикулярной блокаде – имплантация искусственного водителя ритма.

Для лечения ортостатической гипотензии могут быть использованы минералокортикостероиды или глюкокортикостероиды, хотя их применение может привести к декомпенсации сердечной недостаточности. Возможно назначение α -адреномиметика мидодрина (Гутрон), однако его применение требует осторожности.

Для контроля кишечной моторики высокую эффективность показали пролонгированные препараты соматостатина (например, октреотид-лонг 20 мг один раз в месяц).

При деструкции стекловидного тела у больных АТТН-амилоидозом может потребоваться витрэктомия. При наличии неконтролируемой глаукомы проводят трабекулэктомию.

3.4 Немедикаментозная терапия

- **Рекомендуется** соблюдать правила ухода за малоподвижными пациентами в случае тяжелого течения АТТН-ПН с целью профилактики осложнений [1-5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: необходимы профилактика пролежней, гипостатической пневмонии, контрактур, вторичных инфекционных осложнений, тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

4.1 Санаторно-курортное лечение, методы медицинской реабилитации, основанные на использовании природных лечебных факторов

Методы санаторно-курортного лечения при АТТР-ПН не разработаны. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 мая 2021 г. № 557н «Об утверждении классификации природных лечебных ресурсов, медицинских показаний и противопоказаний к их применению в лечебно-профилактических целях» применение природных лечебных ресурсов при АТТР-ПН не показано [68]. В случае наличия у санаторно-курортной организации лицензии на медицинскую реабилитацию:

- **Рекомендуется** проведение комплекса поэтапного реабилитационно-восстановительного лечения пациентам с АТТР-ПН с целью увеличения темпа восстановления и профилактики осложнений гиподинамии [69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *необходим комплексный подход, сочетающий лечебную физкультуру (ЛФК), физиолечение, адаптацию условий среды в соответствии с функциональным дефицитом пациента, применение вспомогательных устройств и технических средств (ортезы, дополнительная опора и т.п.), психологическую поддержку.*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Методы профилактики развития ATTR-ПН не разработаны [1-5].

- **Рекомендуется** проводить молекулярно-генетическое обследование близких родственников пациента с подтвержденным диагнозом ATTR-ПН с целью выявления носителей мутантного гена в семье и последующего за ними наблюдения [1-5, 27, 28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** диспансерное наблюдение у невролога пациентам с ATTR-ПН с целью оценки динамики заболевания и коррекции поддерживающей терапии [1-5, 10, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации пациента с АТТР-ПН в медицинскую организацию:

- 1) *Экстренная госпитализация* (круглосуточный стационар) показана всем пациентам с подтвержденным диагнозом АТТР-ПН с острым нарушением функции сердца, а также при наличии прогрессирующих дисметаболических нарушениях на фоне хронической диареи;
- 2) *Плановая госпитализация* (круглосуточный многопрофильный стационар) показана всем пациентам с прогрессирующей полинейропатией и подозрением на АТТР-ПН для проведения комплексного обследования и дифференциальной диагностики, пациентам с подтвержденным диагнозом АТТР-ПН для проведения реабилитационных мероприятий и симптоматической терапии.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) Выписка пациента из медицинской организации при экстренной госпитализации возможна при выполнении в полном объеме всех необходимых диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий при стабильном удовлетворительном состоянии пациента, сохраненных витальных функций.
- 2) Выписка пациента из медицинской организации при плановой госпитализации возможна при выполнении в полном объеме плановой терапии и реабилитационных мероприятий; стабильном удовлетворительном состоянии пациента, сохраненных витальных функций.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Ранняя постановка диагноза и инициация патогенетической терапии замедляет прогрессирование заболевания. Наличие тяжелого неврологического дефицита к моменту верификации диагноза, сопутствующие соматические нарушения и пожилой возраст являются неблагоприятными прогностическими факторами [1-5, 38, 46, 47].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Проведен общий и неврологический осмотр с оценкой функции вегетативной нервной системы	C	5
2.	Проведены общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи	C	5
3.	Выполнено молекулярно-генетическое обследование на мутации гена TTR	C	5
4.	Выполнено ЭНМГ-исследование периферических нервов	C	5
5.	Выполнено исследование функции тонких нервных волокон	C	5
6.	Выполнено общесоматическое обследование	C	5
7.	Проводится патогенетическая медикаментозная терапия препаратом Тафамидис	B	2
8.	Проведена трансплантация печени	B	2
9.	Проводится поддерживающая симптоматическая и восстановительная терапия	C	5

Список литературы

1. Adams D., Suhr O.B., Hund E. et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016;29(1):S14–26. PMID: 26734952. DOI: 10.1097/wco.0000000000000289
2. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, Hawkins PN, Lousada I, Suhr OB, Merlini G. 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. PMID: 31907599; PMCID: PMC8179912.
3. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Planté-Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 20;8:31. doi: 10.1186/1750-1172-8-31. PMID: 23425518; PMCID: PMC3584981.
4. 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.
5. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин фармакол тер* 2020;29(1):13-24 [Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, 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.
6. Plante-Bordeneuve V, Carayol J, Ferreira A, Adams D, Clerget-Darpoux F, Misrahi M, Said G, Bonaiti-Pellie C (2003) Genetic study of transthyretin amyloid neuropathies: carrier risks among French and Portuguese families. *J Med Genet* 40:e120
7. Ueda M. Transthyretin: Its function and amyloid formation. *Neurochem Int*. 2022 May;155:105313. doi: 10.1016/j.neuint.2022.105313. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35218869.
8. Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Masuda T, Nomura T, Tasaki M, Takamatsu K, Sasada K, Obayashi K, Matsui H, Ando Y (2018) Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan. *J Neurol* 265:134–140
9. Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE, Suhr OB, Bonaiti-Pellie C, Plante-Bordeneuve V (2008) Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid* 15:181–186
10. Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И. Транстиретиновая амилоидная полинейропатия: патогенез, клинические особенности, перспективы лечения. *Manage pain*. 2017; 4: 12–5. / Zinov'eva O.E., Safiulina E.I. Transtiretinovaia amiloidnaia polineiropatia: patogenez, klinicheskie osobennosti, perspektivy lecheniia. *Manage pain*. 2017; 4: 12–5. [in Russian]
11. Адян Т.А., Поляков А.В. Наследственный транстиретиновый амилоидоз. *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(4):12-25. DOI:10.17650/2222-8721-2019-9-4-12-25
12. Mariani LL, Lozeron P, Theaudin M et al (2015) Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol* 78:901–916
13. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, Stewart M, Fallet S, Amass L. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2018 May;57(5):829-837. doi: 10.1002/mus.26034. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29211930; PMCID: PMC5947118.
14. Inês M, Coelho T, Conceição I, Duarte-Ramos F, de Carvalho M, Costa J. Epidemiology of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal: A Nationwide Study. *Neuroepidemiology*. 2018;51(3-4):177-182. doi: 10.1159/000490553. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30153683.

15. Obi CA, Mostertz WC, Griffin JM, Judge DP. ATTR Epidemiology, Genetics, and Prognostic Factors. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2022 Mar 14;18(2):17-26. doi: 10.14797/mdcvj.1066. PMID: 35414855; PMCID: PMC8932385.
16. Koike H, Misu K, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Ando E, Yama□moto M, Hattori N, Sobue G (2002) Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form. *Arch Neurol* 59:1771–1776
17. Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, Morinaga A, Machiya T, Nozaki I, Shibata-Hamaguchi A, Furukawa Y, Yanase D, Ishida C, Sakajiri K, Yamada M. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. *J Neurol Sci*. 2008 Jul 15;270(1-2):133-40. doi: 10.1016/j.jns.2008.02.019. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18410945.
18. Munar-Qués M, Saraiva MJ, Viader-Farré C, Zabay-Becerril JM, Mulet-Ferrer J. Genetic epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in the Balearic Islands (Spain). *Amyloid*. 2005 Mar;12(1):54-61. doi: 10.1080/13506120500032741. PMID: 16076612.
19. Dardiotis E, Koutsou P, Papanicolaou EZ, Vonta I, Kladi A, Vassilopoulos D, Hadjigeorgiou G, Christodoulou K, Kyriakides T. Epidemiological, clinical and genetic study of familial amyloidotic polyneuropathy in Cyprus. *Amyloid*. 2009 Mar;16(1):32-7. doi: 10.1080/13506120802676948. PMID: 19291512.
20. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR (2017) Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 55:323–332
21. Godara A, Wang AY, Arkun K, Fogaren T, Qamar AS, McPhail ED, Kryzanski J, Riesenburger R, Comenzo R. Unraveling a rare cause of spinal stenosis: Coexistent AL and ATTR amyloidosis involving the ligamentum flavum. *Surg Neurol Int*. 2022 Jan 12;13:12. doi: 10.25259/SNI_1235_2021. PMID: 35127212; PMCID: PMC8813631.
22. Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, López-Pérez M, Bilbao-Quesada R, González-Babarro E, Gómez-Otero I, López-López A, Gutiérrez-Feijoo M, Varela-Román A, González-Juanatey C, Díaz-Castro Ó, Crespo-Leiro MG. Cardiac amyloidosis: Description of a series of 143 cases. *Med Clin (Barc)*. 2022 Jan 4:S0025-7753(21)00672-2. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2021.10.018. Epub ahead of print. PMID: 34996625.
23. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB (2014) THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis* 9:61
24. Beirao JM, Malheiro J, Lemos C, Beirao I, Costa P, Torres P (2015) Ophthalmological manifestations in hereditary transthyretin (ATTR V30M) carriers: a review of 513 cases. *Amyloid* 22:117–122
25. Martins AC, Rosa AM, Costa E, Tavares C, Quadrado MJ, Murta JN (2015) Ocular manifestations and therapeutic options in patients with familial amyloid polyneuropathy: a systematic review. *BioMed Res Int* 2015:282405
26. Patil NS, Iqbal MM, Bursztyn LLCD. Conjunctival lymphangiectasia and retinal angiopathy in hereditary transthyretin amyloidosis. *Int J Retina Vitreous*. 2022 Jan 6;8(1):4. doi: 10.1186/s40942-021-00357-x. PMID: 34991732; PMCID: PMC8734248.
27. Conceicao I, Gonzalez-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, Amass L (2016) "Red-fag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 21:5–9
28. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, Kyri□akides T, European Network for T-F (2016) Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol* 29(Suppl 1):S27–S35
29. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, Broglio L, Granieri E, Lauria G. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008 Jul;131(Pt 7):1912-25. doi: 10.1093/brain/awn093. Epub 2008 Jun 4. PMID: 18524793; PMCID: PMC2442424.

30. Lobato L, Beirao I, Silva M, Bravo F, Silvestre F, Guimaraes S, Sousa A, Noel LH, Sequeiros J (2003) Familial ATTR amyloidosis: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 18:532–538
31. Papagianni A, Ihne S, Zeller D, Morbach C, Üçeyler N, Sommer C. Clinical and apparative investigation of large and small nerve fiber impairment in mixed cohort of ATTR-amyloidosis: impact on patient management and new insights in wild-type. *Amyloid*. 2022 Mar;29(1):14-22. doi: 10.1080/13506129.2021.1976751. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34632904.
32. Sakashita N, Ando Y, Jinnouchi K, Yoshimatsu M, Terazaki H, Obayashi K, Takeya M (2001) Familial amyloidotic polyneuropathy (ATTR Val30Met) with widespread cerebral amyloid angiopathy and lethal cerebral hemorrhage. *Pathol Int* 51:476–480
33. Ikeda SI (2013) Cerebral amyloid angiopathy with familial transthyretin-derived oculoleptomeningeal amyloidosis. *Brain Nerve* 65:831–842
34. Andrews JPM, Trivieri MG, Everett R, Spath N, MacNaught G, Moss AJ, Doris MK, Pawade T, van Beek EJR, Lucatelli C, Newby DE, Robson P, Fayad ZA, Dweck MR. 18F-fluoride PET/MR in cardiac amyloid: A comparison study with aortic stenosis and age- and sex-matched controls. *J Nucl Cardiol*. 2022 Apr;29(2):741-749. doi: 10.1007/s12350-020-02356-1. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33000405; PMCID: PMC8993737.
35. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, Ferlini A, Longhi S, Lorenzini M, Reggiani LB, Gagliardi C, Gallo P, Villani C, Salvi F (2011) Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imag* 4:659–670
36. Uusitalo V, Suomalainen O, Loimaala A, Mätzke S, Heliö T. Prognostic Value of ^{99m}Tc-HMDP Scintigraphy in Elderly Patients With Chronic Heart Failure. *Heart Lung Circ*. 2022 May;31(5):629-637. doi: 10.1016/j.hlc.2021.11.018. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35063379.
37. Bokhari S, Morgenstern R, Weinberg R, Kinkhabwala M, Panagiotou D, Castano A, DeLuca A, Kontak A, Jin Z, Maurer MS. Standardization of ^{99m}Technetium pyrophosphate imaging methodology to diagnose TTR cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2018 Feb;25(1):181-190. doi: 10.1007/s12350-016-0610-4. Epub 2016 Aug 31. Erratum in: *J Nucl Cardiol*. 2016 Sep 20;: PMID: 27580616.
38. Castano A, Haq M, Narotsky DL, Goldsmith J, Weinberg RL, Morgenstern R, Pozniakoff T, Ruberg FL, Miller EJ, Berk JL, Dispenzieri A, Grogan M, Johnson G, Bokhari S, Maurer MS. Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. *JAMA Cardiol*. 2016 Nov 1;1(8):880-889. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2839. PMID: 27557400.
39. Fenoglio R, Baldovino S, Barreca A, Bottasso E, Sciascia S, Sbaiz L, Papotti M, Roccatello D. Renal Involvement in Transthyretin Amyloidosis: The Double Presentation of Transthyretin Amyloidosis Deposition Disease. *Nephron*. 2022 Mar 18:1-8. doi: 10.1159/000522370. Epub ahead of print. PMID: 35307708.
40. Treviño-Herrera AB, Bustamante-Vargas AP, Lisker-Cervantes A, Ríos Y Valles Valles D, Villanueva-Mendoza C, González-Duarte A, Concha-Del-Río LE. Vitreous involvement as initial presentation of hereditary transthyretin amyloidosis related to the rare TTR Ile107Met (p.Ile127Met) pathogenic variant. *Ophthalmic Genet*. 2022 Jan 17:1-7. doi: 10.1080/13816810.2022.2025606. Epub ahead of print. PMID: 35038954.
41. Zampiccoli E, Barthelmes J, Kreysing L, Nägele MP, Nebunu D, Haider T, von Eckardstein A, Gerber B, Schwotzer R, Ruschitzka F, Sudano I, Flammer AJ. Eyes on amyloidosis: microvascular retinal dysfunction in cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2022 Apr;9(2):1186-1194. doi: 10.1002/ehf2.13792. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35060356; PMCID: PMC8934987.
42. Dale Z, Chandrashekar P, Al-Rashdan L, Gill S, Elman M, Fischer KL, Nazer B, Masri A. Routine ambulatory heart rhythm monitoring for detection of atrial arrhythmias in

- transthyretin cardiac amyloidosis. *Int J Cardiol.* 2022 Apr 18;S0167-5273(22)00559-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.04.045. Epub ahead of print. PMID: 35439584.
43. Hasegawa K, Uzui H, Fukuoka Y, Miyanaga D, Shiomi Y, Tama N, Ikeda H, Ishida K, Miyazaki S, Sekijima Y, Naiki H, Tada H. Abdominal Fat Pad Fine-Needle Aspiration for Diagnosis of Cardiac Amyloidosis in Patients with Non-Ischemic Cardiomyopathy. *Int Heart J.* 2022;63(1):49-55. doi: 10.1536/ihj.21-430. PMID: 35095076.
 44. Do Amaral B, Coelho T, Sousa A, Guimaraes A (2009) Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type. *Amyloid* 16:232–238
 45. Gundapaneni BK, Sultan MB, Keohane DJ, Schwartz JH. Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol.* 2018 Mar;25(3):464-468. doi: 10.1111/ene.13510. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29115008; PMCID: PMC5838526.
 46. Barroso FA, Judge DP, Ebode B, Li H, Stewart M, Amass L, Sultan MB. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid.* 2017 Sep;24(3):194-204. doi: 10.1080/13506129.2017.1357545. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28758793.
 47. 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 Sep;23(3):178-183. doi: 10.1080/13506129.2016.1207163. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27494299; PMCID: PMC5359776.
 48. Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Morita H, Machii K, Ohta M, Takata A, Ikeda S. Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. *J Neurol Sci.* 2016 Mar 15;362:266-71. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.046. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26944161.
 49. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceição IM, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudinière R, Chan J, Packman J, Wilson A, Grogan DR. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2012 Aug 21;79(8):785-92. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182661eb1. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22843282; PMCID: PMC4098875.
 50. Merkies IS. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2013 Apr 9;80(15):1444-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000429338.33391.87. PMID: 23569001.
 51. Merlini G., Plante-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. PMID: 24101373. DOI: 10.1007/s12265-013-9512-x. 86. Coelho T., Ines M., Conceicao I. et al. Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2018;91(21): e1999–2009. PMID: 30333157. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006543.
 52. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, Hoffman JE, Hummel SL, Lenihan DJ, Ebode B, Gundapaneni B, Li B, Sultan MB, Shah SJ. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2022 Jan;15(1):e008193. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008193. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34923848; PMCID: PMC8763250.
 53. Hanna M, Damy T, Grogan M, Stewart M, Gundapaneni B, Sultan MB, Maurer MS. Tafamidis and quality of life in people with transthyretin amyloid cardiomyopathy in the study ATTR-ACT: A plain language summary. *Future Cardiol.* 2022 Mar;18(3):165-172. doi: 10.2217/fca-2021-0095. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34779246.

54. Tschöpe C, Elsanhoury A. Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: The Current Options, the Future, and the Challenges. *J Clin Med*. 2022 Apr 12;11(8):2148. doi: 10.3390/jcm11082148. PMID: 35456241; PMCID: PMC9031576.
55. Plumadore E, Lombardo L, Cabral KP. Pharmacotherapy review: Emerging treatment modalities in transthyretin cardiac amyloidosis. *Am J Health Syst Pharm*. 2022 Jan 5;79(2):52-62. doi: 10.1093/ajhp/zzab356. PMID: 34491302.
56. Singh BM, Bohara N, Gautam K, Basnet M, Kc S, Kc B, Raut A, Phudong A, Gautam J. A Systematic Review of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Cureus*. 2021 Sep 23;13(9):e18221. doi: 10.7759/cureus.18221. PMID: 34703707; PMCID: PMC8541744.
57. Park J, Egolum U, Parker S, Andrews E, Ombengi D, Ling H. Tafamidis: A First-in-Class Transthyretin Stabilizer for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Ann Pharmacother*. 2020 May;54(5):470-477. doi: 10.1177/1060028019888489. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31735059.
58. Maurer MS, Elliott P, Merlini G, Shah SJ, Cruz MW, Flynn A, Gundapaneni B, Hahn C, Riley S, Schwartz J, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Circ Heart Fail*. 2017 Jun;10(6):e003815. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003815. PMID: 28611125.
59. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, Patterson TA, Riley S, Schwartz JH, Sultan MB, Witteles R. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail*. 2021 Feb;23(2):277-285. doi: 10.1002/ehf.2027. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33070419; PMCID: PMC8048553.
60. Carvalho A., Rocha A., Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges. *Liver Transpl* 2015;21:282–92. PMID: 25482846. DOI: 10.1002/lt.24058.
61. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, Gjertsen H, Soderdahl G, Wikstrom L, Ando Y, Suhr OB, Ericzon BG (2007) Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant* 7:2597–2604
62. Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, Misumi Y, Hirahara T, Ueda M, Obayashi K, Nakamura M, Jono H, Shono M, Asonuma K, Inomata Y, Uchino M (2012) Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 78:637–643
63. Tashima K, Ando Y, Terazaki H, Yoshimatsu S-i, Suhr OB, Obayashi K, Yamashita T, Ando E, Uchino M, Ando M (1999) Outcome of liver transplantation for transthyretin amyloidosis: follow-up of Japanese familial amyloidotic polyneuropathy patients. *J Neurol Sci* 171:19–23
64. Ikeda S., Takei Y., Hashikura Y. Liver transplantation as treatment for neurological disorders. *Expert Rev Neurother* 2003;3:547–55. PMID: 19810938. DOI: 10.1586/14737175.3.4.547.
65. Hornsten R., Wiklund U., Olofsson B.O. et al. Liver transplantation does not prevent the development of life-threatening arrhythmia in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese-type (ATTR Val30Met) patients. *Transplantation* 2004;78:112–6. PMID: 15257048. DOI: 10.1097/01.tp.0000133517.20972.27.
66. Cruccua G., Sommer C. et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1010–1018.
67. Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, López-Pérez M, Bilbao-Quesada R, González-Babarro E, Gómez-Otero I, López-López A, Gutiérrez-Feijoo M, Varela-Román A, González-Juanatey C, Díaz-Castro Ó, Crespo-Leiro MG. Beta-Blocker Exposure and Survival in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2022

Feb;97(2):261-273. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.08.006. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34802727.

68. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 мая 2021 г. № 557н «Об утверждении классификации природных лечебных ресурсов, медицинских показаний и противопоказаний к их применению в лечебно-профилактических целях».
69. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. № 788н "Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых".
70. Cortese A, Vegezzi E, Lozza A, Alfonsi E, Montini A, Moglia A, Merlini G, Obici L (2017) Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88:457–458
71. Lozeron P, Mariani LL, Dodet P, Beaudonnet G, Theaudin M, Adam C, Arnulf B, Adams D (2018) Transthyretin amyloid polyneuropathies mimicking a demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 91:e143–e152
72. Mathis S, Magy L, Diallo L, Boukhris S, Vallat JM (2012) Amyloid neuropathy mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 45:26–31

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Пирадов Михаил Александрович – д.м.н., академик РАН, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва);
2. Куцев Сергей Иванович – д.м.н., академик РАН, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (Москва);
3. Никитин Сергей Сергеевич - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой генетики неврологических заболеваний ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», председатель РОО «Общества специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва);
4. Супонева Наталья Александровна - д.м.н., член-корреспондент РАН, директор Института реабилитации и нейротехнологий ФГБНУ НЦН, научный консультант Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН, ученый секретарь РОО «Общества специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва);
5. Гришина Дарья Александровна - к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии, руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН (Москва);
6. Зиновьева Ольга Евгеньевна - д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва);
7. Рамеев Вилен Вилевич – д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ведущий научный сотрудник НОКЦ Нефрологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова;
8. Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна – д.м.н., профессор кафедры терапии, профессиональных заболеваний и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;
9. Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, директор Клиники Тареева;
10. Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России;
11. Рачин Андрей Петрович – врач-невролог, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, зав. отделом нейрореабилитации и клинической психологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва).
12. Жиров Игорь Витальевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
13. Насонова Светлана Николаевна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Конфликт интересов: отсутствует у всех членов рабочей группы

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-неврологи;
2. Врачи функциональной диагностики;
3. Врачи-терапевты;
4. Врачи-кардиологи;
5. Врачи-гастроэнтерологи;
6. Врачи-нефрологи;
7. Врачи-офтальмологи;
8. Врачи общей практики (семейные врачи).

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: рабочей группой рассмотрены все публикации по определению, диагностике и лечению АТТН-ПН в период с 1980 по 2022 гг. Отобраны все системные обзоры по рандомизированным контролируемым исследованиям по лечению АТТН-ПН, проведена оценка уровней достоверности доказательств (УДД) и убедительности рекомендаций (УУР). Оценка УДД и УУР была проведена в соответствии со шкалами, приведенными в таблицах 1-3 Приложения А2. Литературный поиск производился в базах данных Medline, Кокрановской библиотеке, научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru, Google Scholar, PubMed. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

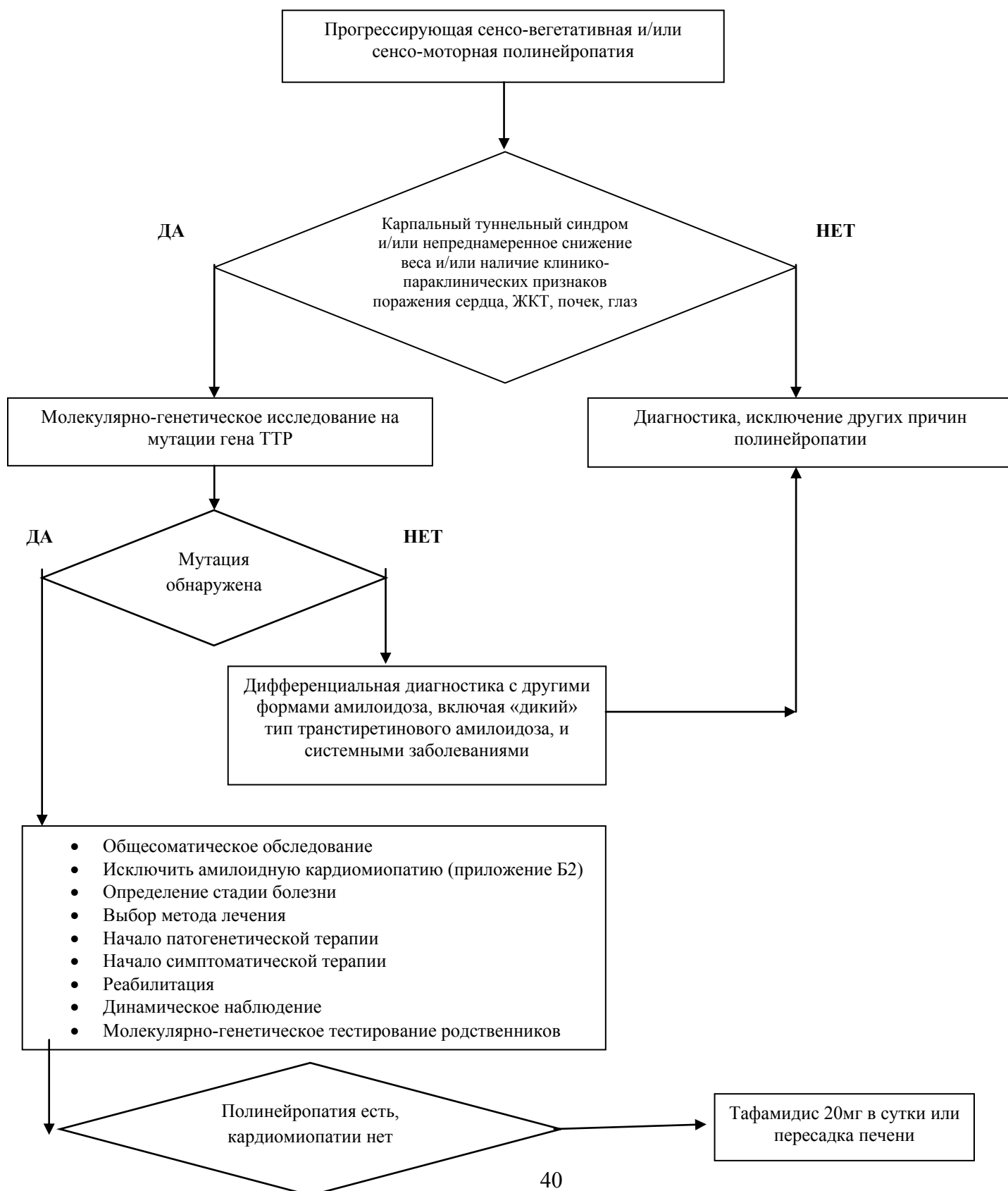
Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

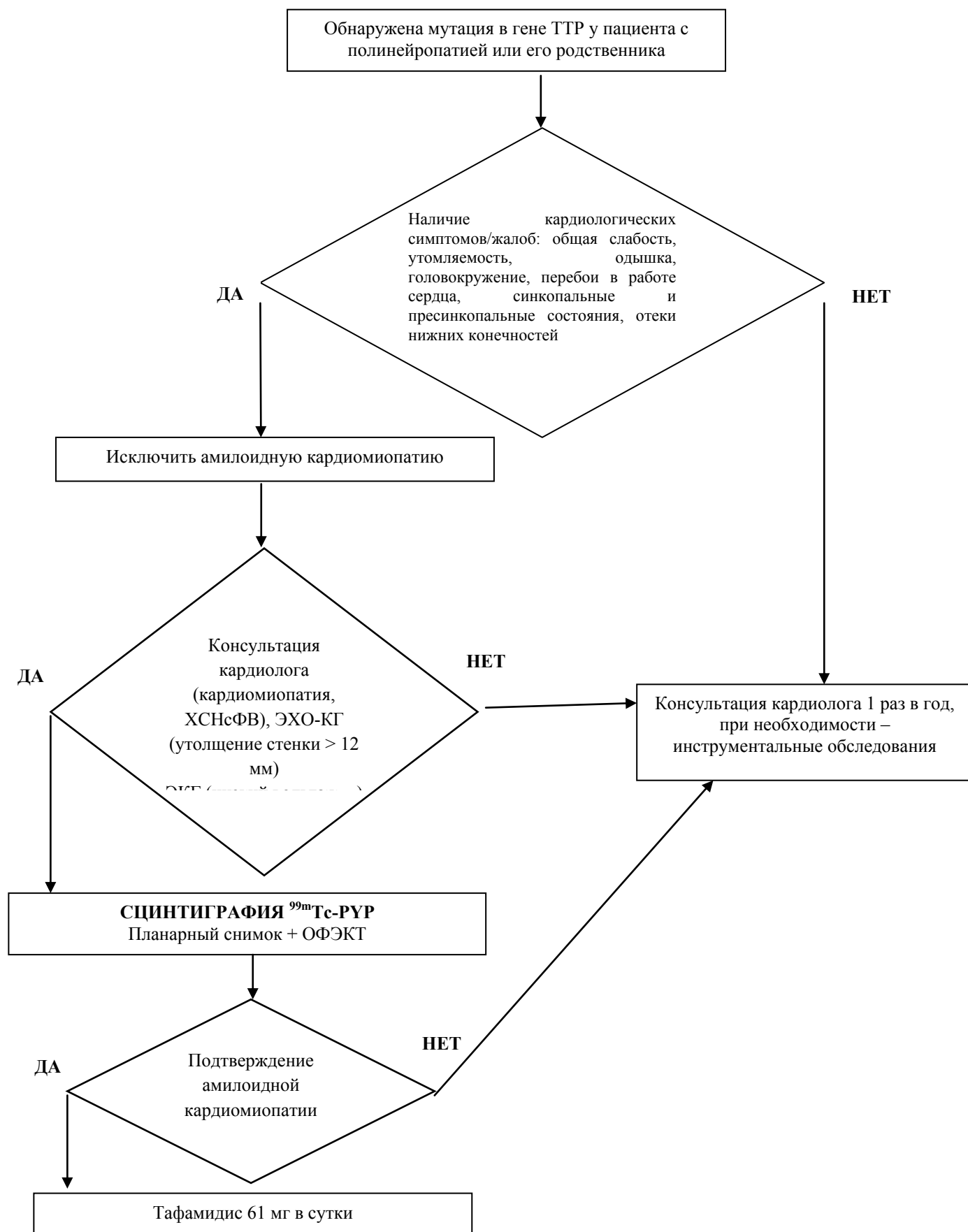
Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение Б1. Алгоритм действий врача



Приложение Б2. Алгоритм действий врача при наличии у пациента или его родственника мутации в гене TTR



Приложение В. Информация для пациента

Определение и эпидемиология

Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия (ATTR-ПН) – прогрессирующее, наследственное, системное заболевание, в основе которого вследствие мутации гена транстиретина лежит внеклеточное отложение фибриллярного белка (амилоида) преимущественно в волокна периферических нервов, а также в клетки сердца, ЖКТ, почек и глаз, что приводит к нарушению их функции в разной степени выраженности. Предполагаемая распространенность ATTR-ПН во всем мире составляет 10 000 (1/1 000 000 человек), в Европе - не менее 1 на 100 000 населения [1-5].

Этиология

Развитие ATTR-ПН обусловлено наличием мутаций в гене, кодирующем синтез белка транстиретина (TTR), синтезируемого преимущественно печенью и в значительно меньшей степени (< 5%) в сосудистом сплетении головного мозга и пигментном эпителии сетчатки глаза из составляющей фракции преальбумина. ATTR-ПН наследуется по аутосомно-доминантному типу. На сегодняшний день описано более 130 патогенных мутаций. Риск наследования заболевания для любого из детей пациента составляет 50%. Лица мужского и женского пола поражаются с равной частотой [1-5].

Клиническая картина

Симптомы вариабельны, развиваются медленно, в течение нескольких лет. Заболевание, как правило, начинается со стоп и распространяется по восходящему типу на бедра, туловище и руки. Симптомы ATTR-ПН обычно представлены относительно симметричным поражением конечностей и включают:

- слабость в ногах и руках, снижение тонуса мышц;
- нарушение походки; неустойчивость и нарушение координации движений;
- снижение чувствительности, онемение или покалывание в кистях и стопах.

Характерен нейропатический болевой синдром и вегетативные нарушения, включающие: ортостатическую гипотензию; запоры, чередующиеся с диареей, приступы тошноты и рвоты, нарушение моторики ЖКТ; задержку или недержание мочи, нейрогенный мочевого пузырь, эректильную дисфункцию, импотенцию; нарушение потоотделения, ангидроз.

ATTR-ПН может дебютировать с двустороннего карпального туннельного синдрома или стеноза позвоночника [1-5].

Диагностика

Для постановки диагноза, врач тщательно изучает историю заболевания, проводит осмотр и назначает дополнительные методы обследования [1-5]:

- анализы крови и мочи;
- молекулярно-генетический анализ на мутации гена ТТР;
- ЭНМГ – высокоинформативный инструментальный метод исследования функции периферических нервов;
- общесоматическое обследование.

Если в ходе выше указанных методов обследования установить диагноз не удалось, рекомендуется проведение морфологического исследования тканей пораженного органа (биопсия) на наличие отложений амилоида.

Окончательный диагноз "АТТР-ПН" устанавливается на основании молекулярно-генетического анализа или при морфологическом исследовании [1-5].

Лечение

Для АТТР-ПН разработана патогенетическая терапия. В настоящий момент в РФ доступны два метода [1-5]:

- *пероральный пожизненный прием препарата Тафамидис*
- *трансплантация печени*

В выборе метода лечения принимаются во внимание много факторов: возраст, длительность и тяжесть заболевания, выраженность системных нарушений и др. У некоторых больных, несмотря на своевременно назначенное адекватное лечение, заболевание может прогрессировать и не поддаваться контролю. Ни один из известных на сегодняшний день препаратов не излечивает АТТР-ПН.

Общие рекомендации

1. Избегать чрезмерных эмоциональных и физических нагрузок, соблюдать режим труда и отдыха;
2. Ограничить прием алкоголя и любых других нейротоксических препаратов;
3. Соблюдать назначения невролога;
4. Придерживаться принципов непрерывной реабилитации.

Крайне важным для прогноза является своевременное назначение лечения, тщательное наблюдение за пациентом и эффектом проводимой терапии.

Важно провести молекулярно-генетическое обследование родственников пациента.

Приложение Г1. Дифференциальная диагностика АТТР-ПН с полинейропатиями другого генеза

Заболевание	ЭНМГ	Комментарий
1) Дизиммунные нейропатии [1-5, 70-72]		
ХВДП	Соответствие электродиагностическим критериям EAN/PNS 2021, не характерное для АТТР-ПН	При АТТР-ПН выявляются не характерные для ХВДП нейропатический болевой синдром, вегетативные нарушения, сопутствующее поражение органов ССС, ЖКТ, почек и глаз.
Парапротеинемические демиелинизирующие полинейропатии	Соответствие электродиагностическим критериям EAN/PNS 2021, не характерное для АТТР-ПН	При электрофорезе белков сыворотки с иммунофиксацией выявляется М-градиент. Молекулярно-генетический анализ на мутации гена TTR отрицательный.
Паранеопластические полинейропатии	Аксональный тип поражения нервов, такой же, как при АТТР-ПН	Выявление антинейрональных антител (антиHu, Ri, Ma2), общесоматическое обследование, ПЭТ-КТ, молекулярно-генетический анализ на мутации гена TTR помогают уточнить диагноз.
2) Хронические полинейропатии при системных заболеваниях [1-5, 70-72]		
AL-амилоидоз	Аксональный тип поражения нервов, такой же, как при АТТР-ПН	При электрофорезе белков сыворотки с иммунофиксацией выявляется М-градиент и секреция легких цепей Ig. AL-амилоидоз характерен для плазмоклеточных дискразий. Молекулярно-генетический анализ на мутации гена TTR отрицательный.
3) Полинейропатии при нарушении метаболизма [1-5, 70-72]		
Диабетическая, дефицитарная, диализная ПНП; ПНП при почечной или печеночной недостаточности и т.д.	Аксональный тип поражения нервов, такой же, как при АТТР-ПН	Отмечаются не характерные для АТТР-ПН изменения в биохимическом анализе крови, уровне витаминов, гомоцистеина и т.п. Молекулярно-генетический анализ на мутации гена TTR отрицательный.
4) Токсические полинейропатии [1-5, 70-72]		
Алкогольная, лекарственная ПНП и др.	Аксональный тип поражения нервов, такой же, как при АТТР-ПН	Отягощен токсикологический анамнез. Молекулярно-генетический анализ на мутации гена TTR отрицательный.
5) Наследственные нейропатии [1-5, 70-72]		
НМСН I типа	Демиелинизирующий тип поражения периферических нервов, не характерный для АТТР-ПН	При НМСН I отмечаются не характерные для АТТР-ПН: - замедленное "доброкачественное" течение - костно-суставные деформации - отсутствие вегетативных и системных соматических нарушений. Молекулярно-генетический анализ на мутации гена TTR отрицательный.

Примечание: ЭНМГ – электронейромиография; ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; ПНП – полинейропатия, НМСН – наследственная моторно-сенсорная нейропатия.